

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Travail du Service de l'Hôpital de la Charité et du Laboratoire  
de Pathologie expérimentale et comparée à la Faculté de  
Médecine de Paris (Prof. Noël Fiessinger).

---

ANNEE 1934

THÈSE

734

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

**Alfred GAJDOS**

*Assistant à la Faculté de Médecine de Paris*

Né le 18 Août 1899, à MISKOLC (Hongrie)

---

LES LIPASES SÉRIQUES  
EN PATHOLOGIE HÉPATIQUE

---

*Président : M. Noël FIESSINGER. professeur.*

---

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

---

1934



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Travail du Service de l'Hôpital de la Charité et du Laboratoire  
de Pathologie expérimentale et comparée à la Faculté de  
Médecine de Paris (Prof. Noël Fiessinger).

---

ANNEE 1934

THÈSE

N° .....

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

**Alfred GAJDOS**

*Assistant à la Faculté de Médecine de Paris*

Né le 18 Août 1899, à MISKOLC (Hongrie)

---

LES LIPASES SÉRIQUES  
EN PATHOLOGIE HÉPATIQUE

---

*Président: M. Noël FIESSINGER, professeur.*

---

PARIS  
VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS  
23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

---

1934

I. — Professeurs

|                                                                   |     |                |
|-------------------------------------------------------------------|-----|----------------|
| Anatomie .....                                                    | MM. | ROUVIERE.      |
| Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.....      |     | PROUST.        |
| Physiologie .....                                                 |     | Leon BINET.    |
| Physique médicale.....                                            |     | STROHL.        |
| Chimie médicale.....                                              |     | DESGREZ.       |
| Bactériologie .....                                               |     | Robert DEBRE.  |
| Parasitologie et histoire naturelle médicale.....                 |     | BRUMPT.        |
| Pathologie et thérapeutique générales.....                        |     | BAUDOUIN.      |
| Pathologie médicale.....                                          |     | CLERC.         |
| Pathologie chirurgicale.....                                      |     | CHEVASSU.      |
| Anatomie pathologique.....                                        |     | ROUSSY.        |
| Histologie .....                                                  |     | CHAMPY.        |
| Pharmacologie et matière médicale.....                            |     | TIFFENEAU.     |
| Thérapeutique .....                                               |     | LOEPER.        |
| Hygiène et médecine préventive.....                               |     | TANON.         |
| Médecine légale.....                                              |     | BALTHAZARD.    |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie.....                   |     | LAIGNEL.       |
| Pathologie expérimentale et comparée.....                         |     | LAVASTINE      |
| Hydrologie thérapeutique et climatologie.....                     |     | FIESSINGER.    |
| Clinique médicale.....                                            |     | Maur. VILLARET |
| Hygiène et clinique de la première enfance.....                   |     | ACHARD.        |
| Clinique des maladies des enfants.....                            |     | BEZANÇON.      |
| Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.... |     | CARNOT.        |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....              |     | Marcel LABBE.  |
| Clinique des maladies du système nerveux.....                     |     | LEREBOULLET.   |
| Clinique des maladies infectieuses.....                           |     | NOBECOURT.     |
| Clinique chirurgicale.....                                        |     | H. CLAUDE.     |
| Clinique ophtalmologique.....                                     |     | GOUGEROT.      |
| Clinique urologique.....                                          |     | GUILLAIN.      |
| Clinique d'accouchements.....                                     |     | LEMIERRE.      |
| Clinique gynécologique.....                                       |     | CUNEO.         |
| Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....                |     | GOSSET.        |
| Clinique thérapeutique médicale.....                              |     | GREGOIRE.      |
| Clinique oto-rhino-laryngologique.....                            |     | LENORMANT.     |
| Clinique thérapeutique chirurgicale.....                          |     | TERRIEN.       |
| Clinique propédeutique.....                                       |     | MARION.        |
| Clinique de la Tuberculose.....                                   |     | BRINDEAU.      |
| Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....               |     | COUVELAIRE.    |
| Professeurs sans chaire.....                                      |     | JEANNIN.       |
|                                                                   |     | J.-L. FAURE.   |
|                                                                   |     | OMBREDANNE     |
|                                                                   |     | RATHERY.       |
|                                                                   |     | LEMAITRE.      |
|                                                                   |     | Pierre DUVAL.  |
|                                                                   |     | SERGEANT.      |
|                                                                   |     | Léon BERNARD   |
|                                                                   |     | MATHIEU.       |
|                                                                   |     | HOVELACQUE.    |
|                                                                   |     | MULON.         |
|                                                                   |     | OLIVIER.       |
|                                                                   |     | VERNE.         |

II. — Agrégés en exercice

| MM.                                      | MM.                                    |
|------------------------------------------|----------------------------------------|
| ALAJOUANINE .. Neurologie et Psychiatrie | FEY ..... Urologie.                    |
| BENARD Henri .. Pathologie médicale.     | GALLIARD .... Parasitologie.           |
| BERNARD Et... Pathologie médicale.       | GASTINEL .... Bactériologie.           |
| BOULIN ..... Pathologie médicale.        | GATELLIER .... Pathologie chirurgicale |
| BROCQ ..... Pathologie chirurgicale.     | DE GAUDART                             |
| BULLIARD ..... Histologie.               | D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale    |
| CATHALA ..... Pathologie médicale.       | GAYET ..... Physiologie.               |
| CHABROL ..... Pathologie médicale.       | GIROUD ..... Histologie.               |
| CHEVALLIER .. Pathologie médicale.       | HAGUENAU .... Pathologie médicale.     |
| DOGNON ..... Physique.                   | HALPHEN ..... Oto-rhino-laryngologie   |
| DONZELOT .... Pathologie médicale.       | HAZARD ..... Pharmacologie.            |

MM.

HUGUENIN .... Anatomie pathologique.  
 JOANNON ..... Hygiène.  
 LABBE Henri... Chimie biologique.  
 LACOMME ..... Obstétrique.  
 LANTUEJOUL .. Obstétrique.  
 LAROCHE Guy. Pathologie médicale.  
 LEMAIRE ..... Pathologie expérimentale.  
 LEVEUF ..... Pathologie chirurgicale.  
 LEVY (M<sup>re</sup> J.).. Pharmacologie.  
 LEVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.  
 MOREAU ..... Pathologie médicale.  
 MOULONGUET . Pathologie chirurgicale.  
 MOUQUIN ..... Pathologie médicale.  
 OBERLING ..... Anatomie pathologique.  
 PETIT-  
 DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.

MM.

PIEDELIEVRE . Médecine légale.  
 PORTES ..... Obstétrique.  
 QUENU ..... Pathologie chirurgicale.  
 RICHEL ..... Physiologie.  
 SANNIE ..... Chimie biologique.  
 SENEQUE ..... Pathologie chirurgicale.  
 SEZARY ..... Dermatologie et syphil-  
 graphie.  
 TROISIERS ..... Pathologie expérimentale.  
 TURPIN ..... Pathologie médicale.  
 VALLERY-RADOT  
 (Pasteur). Pathologie médicale.  
 VELTER ..... Ophtalmologie.  
 VIGNES ..... Obstétrique.  
 WILMOTH ..... Pathologie chirurgicale.

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.

ALGLAVE ..... Pathologie chirurgicale.  
 BUSQUET ..... Pharmacologie.  
 CHAILLEY-  
 BERT..... Physiologie.

MM.

LEROUX ..... Anatomie pathologique  
 NEVEU-  
 LEMAIRE.... Parasitologie.  
 ZIMMERN ..... Physique.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.

ABRAMI ..... }  
 AUBERTIN .. } Clinique médicale.  
 BRULE ..... }  
 CHIRAY ..... }  
 DUVOIR ..... }  
 HARVIER ..... }  
 LIAN ..... }  
 BASSET ..... }  
 CADENAT ..... }  
 HEITZ-BOYER . } Clinique chirurgicale  
 MOCQUOT ..... }  
 MOURE ..... }  
 SCHWARTZ .... }

MM.

GUENIOT ..... }  
 LE LORIER..... } Clinique obstétricale.  
 LEVY-SOLAL .. }  
 METZGER ..... }

V. — Chargés de cours

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé. Education physique.  
 FREY ..... Stomatologie.  
 LEDOUX-LEBARD ..... Radiologie clinique.  
 WEIL-HALLE ..... Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR NOËL FIESSINGER

*Médecin des Hôpitaux*

*Professeur de Pathologie expérimentale et comparée*

Qui m'a fait le très grand honneur d'inspirer et de présider cette thèse. Sa grande bienveillance m'a rendu possible le travail de recherche, son inlassable indulgence et ses précieux conseils m'ont toujours guidé et soutenu. En témoignage de ma respectueuse affection et de ma profonde gratitude.



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

# LES LIPASES SÉRIQUES

## EN PATHOLOGIE HÉPATIQUE

---

### CHAPITRE PREMIER

### HISTORIQUE

Le ferment lipolytique du sérum a été découvert par HANRIOT (1), en 1896, et ce sont les auteurs français qui en ont les premiers, établi l'importance physiologique et pathologique.

M. HANRIOT démontre l'action du ferment par le dédoublement de la monobutyryne et il préconise la première technique du dosage du nouveau ferment par la titration de l'acide butyrique libéré (2).

Les travaux de HANRIOT et de ARTHUS (3) établissent que le dédoublement de la monobutyryne en présence du sérum, est réellement dû à un ferment qui possède les caractères communs aux diastases en général :

1° Possibilité de déterminer, sous un poids infiniment petit, des transformations infiniment grandes.

2° Modification de la vitesse de la réaction aux différentes températures. L'action est lente à 0°, augmente jusqu'à 50°, puis diminuant progressivement, elle devient nulle, si le sérum est chauffé à 65° ou 70°.

3° Résistance de l'action fermentative aux antiseptiques.

4° Précipitation par l'alcool fort.

5° Solubilité dans l'eau.

6° Absence du pouvoir de dialyser.

Ce ferment lipolytique du sérum est nommé « lipase » sérique par HANRIOT, parce que cet auteur suppose l'action du ferment sur les graisses neutres (triglycérides de l'acide stéarique, palmitique et oléique). ARTHUS, démontrant que l'action du ferment est nulle sur les graisses neutres, lui donne le nom de « monobutyrase ». Mais si le terme « lipase » est trop large pour caractériser ce ferment, le nom monobutyrase est trop étroit, car beaucoup de substances grasses autres que la monobutyrase peuvent être dédoublées par ce ferment. Pour cette raison, de nombreux auteurs le désignent sous le nom d'éthérase. Mme GRUZEWSKA parle de lipase- $\alpha$ , désirant ainsi exprimer que le ferment n'attaque que les éthers des acides gras simples, à poids moléculaire relativement faible. Nous conservons le terme « lipase » adopté par la majorité des auteurs.

En 1897, HANRIOT (4), démontre la non identité de la lipase sérique et de la lipase pancréatique, notion entièrement confirmée par les recherches modernes.

En 1901, le même auteur (5) établit la réversibilité de l'action de la lipase sérique. « Si l'on abandonne à 37° un mélange de sérum et de la solution suivante :

|                    |         |
|--------------------|---------|
| Glycérine          | 5 gr.   |
| Acide isobutyrique | 2 gr.   |
| Eau                | 125 gr. |

on constate que l'acidité disparaît dans des proportions considérables. La glycérine semble donc être combinée à l'acide isobutyrique. » Ainsi le sérum aurait la propriété d'opérer la dissociation ou la synthèse des graisses selon les circonstances. Récemment, Mme GRUZEWSKA (6) a mis en évidence que la disparition de l'acide butyrique est en partie expliquée par son absorption par les albumines sé-

riques, sans qu'elle ait nié la réversibilité de l'action du ferment. Cette réversibilité a été également prouvée par les travaux récents sur la spécificité optique des lipases.

C'est DAKIN (7) qui découvre, en 1903, la spécificité optique des ferments lipolytiques. Dans ses beaux travaux, cet auteur anglais établit que la lipase hépatique n'attaque que la modification lévogyre du mélange racémique des éthers gras optiquement actifs. Les travaux modernes ont démontré que la lipase sérique a également une spécificité optique.

RONA et MICHAELIS préconisent, en 1911, l'emploi de la tributyrine au lieu de la monobutyrine dans le dosage de la lipase sérique, ce qui constitue un réel progrès, étant ainsi éliminée l'incertitude du dosage due à l'instabilité de la monobutyrine.

L'école de WILLSTATTER élabore en même temps la technique de l'extraction perfectionnée de la lipase des divers organes, facilitant ainsi largement les recherches comparatives sur le pouvoir lipolytique des organes.

En 1920, RONA et ses collaborateurs découvrent l'action inhibitrice de l'atotyl et de la quinine sur la lipase sérique, la résistance de la lipase pancréatique à l'atoxyl et la résistance de la lipase hépatique à la quinine. Par le dosage de la lipase atoxylo- et quinino-résistante dans le sérum, ces auteurs ouvrent la porte à d'intéressantes recherches cliniques.

Ce sont également les auteurs français qui établissent les premiers l'importance clinique de la variation de la lipase sérique. Les résultats de ces recherches faites par M. le Professeur ACHARD et M. le Professeur CLERC (8) sont condensés dans la thèse de M. le Professeur CLERC, parue en 1902 (9).

Il établit que le ferment est remarquablement fixe à l'état

normal chez un même sujet ou chez un même animal et n'est en rapport ni avec l'obésité, ni avec la maigreur. Le jeûne et l'alimentation sont sans influence sur le pouvoir lipasique du sérum.

Il constate, le premier, l'importance de la variation pathologique du ferment. « Une hypolipasie inférieure à 10 (le taux normal variant de 16 à 18) a une signification des plus fâcheuses, puisque sur 52 malades, nous relevons 46 morts ; dans les autres cas, il s'agissait d'infections graves et le taux de lipase se releva notablement pendant la convalescence. L'hypolipasie n'existe pas seulement dans les cachexies chroniques (tuberculose, cancer), mais aussi dans les pyrexies à marche rapide (pneumonie, érysipèle) ou subaiguës (dothionentérie, granulie) et nous a souvent permis de porter un pronostic précoce, dont la suite a montré le bien-fondé. »

Il signale aussi l'hyperlipasie des diabétiques gras et de certains obèses. Chez les diabétiques maigres ou tuberculeux, il trouve le ferment diminué d'activité.

Les travaux ultérieurs, faits au moyen d'une technique perfectionnée, confirment en général les notions établies par M. le Professeur CLERC. Ainsi, I. BAUER (10) trouve le taux du ferment constamment diminué en cas de cancer et de tuberculose en activité, tandis que le taux serait élevé chez les malades atteints de tuberculose bénigne. Il signale l'abaissement du taux de la lipase sérique dans la syphilis et dans la maladie de Basedow. Il établit qu'il ne s'agit pas, dans tous ces cas, de l'augmentation d'un antiferment thermostable, mais bien de la diminution réelle de la lipase sérique.

Parmi les modifications de la lipase sérique dans divers états pathologiques, la mieux connue est sa diminution dans certaines formes de tuberculose. Un grand nombre

d'auteurs ont constaté que la lipase sérique est diminuée dans la tuberculose pulmonaire ulcéro-caséeuse, tandis que dans les formes bénignes à évolution lente, cette diminution n'est pas notable (M. le Professeur Noël FIESSINGER (11), FALKENHEIM et GYORGY (12), KOLLERT et FRISCH (13), DELHOUGE (14), FALKENHEIM et GOTTLIEB (15), WILKES (16), KERESZTES (17), BOSIN (18), SOROKINA (19), PONGOR et VIRAG (20), etc.). Ces auteurs soulignent l'importance pronostique de l'abaissement du taux lipasique du sérum dans la tuberculose pulmonaire. Ce fait n'est contredit que par très peu d'auteurs, comme BERG, HACKER et VIERHAUS (21). Ces derniers, bien qu'admettant la variation de la lipase sérique parallèlement à l'évolution de la tuberculose, prétendent que l'observation clinique des malades fournit des signes plus sûrs de pronostic, ce qui est d'ailleurs l'avis de la majorité des auteurs cités ci-dessus.

L'abaissement de la lipase sérique au cours de la tuberculose en évolution est en partie expliqué par les expériences de FALKENHEIM et GYORGY (12). Ces auteurs ont trouvé que la tuberculine exerce une action inhibitrice sur l'action du ferment lipolytique du sérum. Cette observation a été confirmée récemment par les travaux de H. KRAUS et H. BURGER (52). Ils ont constaté que la lipase sérique (cheval, lapin, cobaye, homme, rat) hydrolyse lentement la fraction acétonosoluble des lipides du bacille de Koch, mais l'action de cet enzyme sur la tributyrine est notablement retardée par la présence des lipides du bacille de Koch.

M. le Professeur BEZANÇON se demande si cette variation de la lipase sérique ne pourrait pas expliquer l'état réfractaire de certains sujets au bacille de Koch. Cette hypothèse semble être justifiée par le fait que la lipase est augmentée en général chez les animaux ayant une résistance relative à l'infection tuberculeuse. Ainsi MÉTALNIKOFF

découvre, en 1907, que la chenille de la mite de la ruche d'abeille (*Galleria melonella*) est très résistante à l'infection tuberculeuse. M. le Professeur Noël FIESSINGER (22) démontre que cette larve est riche en lipase, laquelle est spécifique pour la cire de la ruche d'abeille. Il découvre d'autre part, que la lipase des organes lymphatiques et des lymphocytes du pus tuberculeux sont capables de détruire l'enveloppe cireuse du bacille de Koch, véritable enveloppe de protection. Selon sa conception, cette enveloppe graisseuse protège le bacille de Koch contre l'action destructive des protéases. De ses recherches, il tire des conclusions thérapeutiques très importantes : « On doit chercher à provoquer dans la tuberculose une production de lipase suffisamment active et ensuite un afflux de polynucléaires porteurs de protéase. La défense sera imparfaite tant qu'un de ces deux éléments faiblira. »

A la suite des travaux de M. le Professeur Noël FIESSINGER, de nombreuses expériences thérapeutiques ont été basées sur l'importance de la lipase dans la défense contre la tuberculose. On a essayé l'immunisation à l'aide des bâcilles de Koch préalablement traités par la lipase, l'injection de la lipase extraite des poumons, etc. Tous ces essais sont restés inefficaces.

Au cours des dernières années, la question de la lipase sérique a été reprise par un grand nombre de chercheurs. Avec les techniques perfectionnées de l'extraction de la lipase des divers organes et du dosage de ce ferment, les recherches ont abouti à beaucoup de notions nouvelles. De ces travaux modernes se dégage avec une netteté de plus en plus grande, le rapport entre la lipase sérique et le foie.

Encouragé par notre maître, M. le Professeur Noël FIESSINGER et guidé par ses précieux conseils, nous avons jugé utile d'examiner le rôle de la lipase sérique dans la pathologie hépatique.

## CHAPITRE II

### TECHNIQUE DU DOSAGE DE LA LIPASE SÉRIQUE

La technique de dosage de la lipase sérique a trois éléments essentiels :

1° Le choix de la substance dédoublable par ce ferment ;

2° La réalisation des conditions optimales pour l'action du ferment ;

3° Le dosage de l'acide libéré.

Le perfectionnement de la technique porte sur chacun de ces éléments et si actuellement les résultats obtenus par divers chercheurs sont difficiles à comparer, cela dépend moins de l'incertitude des méthodes, que de la diversité des calculs expliquant le pouvoir lipasique.

La technique préconisée par HANRIOT (2) et appliquée par les auteurs français au début du siècle, est la suivante:

On prend un centimètre cube du liquide contenant le ferment; on l'ajoute à 10 cc. d'une solution fraîche de monobutyryne à 1 %; on ajoute de la phthaléine. On sature exactement par le carbonate de soude, on chauffe 20 minutes à 25°, la solution devient acide; on sature de nouveau par une solution titrée de carbonate de soude contenu dans une burette donnant 20 gouttes au centimètre cube. Le nombre de gouttes de cette solution mesure l'activité lipatique. Il ne faut pas prolonger indéfiniment la réaction sans saturer par le carbonate, car, si un excès de butyrate de soude ou de glycérine reste sans influence sensible, l'acide butyrique, en revanche, entrave le dédoublement; la réaction finirait par s'arrêter, d'où la nécessité

de neutraliser fréquemment. Le titrage de la solution se règle de la manière suivante : l'activité lipatique d'un centimètre cube de liquide est définie par le nombre de millionièmes de molécules d'acide butyrique mis en liberté pendant 20 minutes à 25°. Un liquide d'activité se met en liberté, dans les conditions précisées, une quantité d'acide butyrique, de poids moléculaire 88, représenté

88 x

par ————. Avec une burette donnant 20 gouttes au centimètre  
1,000.000

cube, la solution devra renfermer 2 gr. 12 de  $\text{CO}_3\text{Na}^2$  desséché par litre.

Cette technique a beaucoup de déficiences, dont la plus importante est que la monobutyryne est un corps instable, capable de se dédoubler tout seul, sans l'intervention d'un ferment. De plus, cette technique ne tient pas suffisamment compte de l'importance du  $P_H$  optimal du milieu.

Le dosage de la lipase a été notablement amélioré en remplaçant la monobutyryne par la tributyrine, dont la stabilité est suffisante pour étudier l'action lipolytique du sérum. Le maintien du constant optimal du milieu chimique par une solution de tampon convenablement choisie détermine également un réel progrès. Les méthodes les plus employées, s'appuyant sur ces deux faits, sont élaborées par WILLSTATTER et par RONA et MICHAELIS.

La méthode titrimétrique de WILLSTATTER (23) est peu utilisée pour le dosage de la lipase sérique ; elle est employée surtout pour le dosage des lipases extraites des organes. Nous nous bornerons donc à en décrire les principes : L'action des lipases dépend non seulement du  $P_H$  du milieu, mais aussi des impuretés du ferment, ayant une influence tantôt activante, tantôt inhibitrice. Pour obtenir des résultats comparables avec les lipases d'origine et de pureté différentes, le ferment doit être activé ou inhibé au maximum par l'addition d'une substance convenablement choi-

sie. L'acide libéré est titré à l'aide d'une solution alcoolique de soude. Quant au  $P_H$  du milieu, WILLSTATTER emploie trois méthodes: 1° dosage avec  $P_H$  variant (on commence le dosage en milieu alcalin, on le termine en milieu acide) ; 2° dosage en milieu constamment alcalin ( $P_H = 8,7$ ) ; 3° dosage en milieu constamment acide ( $P_H = 4,7$ ).

Une méthode élégante a été élaborée par RONA et MICHAELIS, en 1911 (24) et s'est vite répandue parmi les chercheurs. Cette méthode est fondée sur l'observation, que la tributyrine appartient aux corps augmentant la tension superficielle. La diminution progressive de la quantité de tributyrine sous l'effet de la lipase sérique, diminue proportionnellement la tension superficielle du liquide. En déterminant par la stalagmométrie cette diminution de la tension superficielle en unité de temps, on obtient des chiffres qui expriment d'une façon comparable le pouvoir lipasique du sérum. Le dosage s'effectue de la manière suivante :

On ajoute 2 cc. de sérum à 50 cc. d'une solution saturée de tributyrine tamponnée par 2 cc. d'une solution de tampon à  $P_H = 7,6$ . Solution de tampon : 1 cc. d'une solution 1/3 mol.  $NaH_2PO_4$  + 7 cc. d'une solution 1/3 mol.  $Na_2HPO_4$ . On prépare la solution saturée de tributyrine en ajoutant 10 gouttes de tributyrine à 500 cc. d'eau distillée et en l'agitant dans un appareil de secousse pendant une heure. On compte les gouttes de 20 minutes en 20 minutes, faisant la dernière numération une heure p. ex. après la première, à la température de 20°.

WILLSTATTER et MEMMEN (25) ont modifié cette méthode. Pour eux, la tributyrine du commerce n'est pas assez pure.

Ils recommandent de l'agiter onze fois avec de l'eau distillée. En outre, ils emploient une solution de tampon de  $P_H = 8,6$ , faite d'une partie de 2,5 norm.  $NH_3$  et de 8 parties de 2,5 norm.  $ClNH_4$ . Ils ajoutent à 56 cc. d'une solution

saturée de tributylène, 2 cc. de solution de tampon, 0,5 à 1 cc. d'albumine d'œuf, 0 cc. 5 d'une solution d'oléate de soude à 2 % et 0 cc. 5 d'une solution de chlorure de calcium à 2 %.

Récemment, H. CHIRAY (26) a proposé, avec M. H. BERDET et M. E. FASCHNER, une méthode de dosage de la lipase pancréatique dans le sérum sanguin. Cette méthode, basée sur la technique d'HANRIOT, utilise la monobutyryne, en tenant compte des conditions du milieu selon les indications de WILLSTATTER. Le tampon est le tampon ammoniacal  $\text{NH}_3\text{—NH}_4\text{Cl}$  de  $P_{\pi}=9,1$ . Les activateurs sont, d'une part, le chlorure de calcium, d'autre part l'huile d'olive saponifiée et neutralisée après saponification. Après adjonction de la solution de monobutyryne et agitation, le mélange est porté à l'étuve à  $37^\circ$  pendant une heure ; la digestion du ferment est arrêtée par l'alcool et l'éther ; le dosage de l'acide libéré est effectué avec une solution décinnormale de soude alcoolique en présence de phénol ou de thymolphthaléine. On note l'écart entre un tube témoin sans digestion et le tube étudié.

Dans les dernières années, Mme GRUZEWSKA (27) s'est efforcée de remettre en valeur la monobutyryne dans le dosage de la lipase sérique. Elle a perfectionné la titrimétrie de l'acide libéré par le choix d'un indicateur convenable, par l'application d'une solution  $\text{N}/50 \text{CO}_3\text{Na}^2$  ou d'une solution de soude et par le maintien du  $P_{\pi}$  au moyen d'une solution d'acide acétique. D'autre part, elle établit que l'acide butyrique libéré sous l'effet du ferment, est en partie absorbé par les albumines du sérum et par conséquent le dosage de l'acide libéré fournit une valeur inférieure à son taux réel. Dans une série d'expériences, elle établit une échelle de correction nécessitée par ce phénomène d'absorption. Sa technique devient ainsi aussi précise

que les autres techniques modernes, mais moins simple à réaliser.

Les raisons qui nous ont déterminé à employer la technique de RONA et MICHAELIS sont, avant tout, sa précision et sa simplicité.

En effet, nous avons dû renoncer à l'emploi de la monobutyryne à cause de son instabilité.

La technique de M. CHIRAY, rigoureuse par ses principes chimiques, ne donne malheureusement que de minimes différences et il y a là un témoignage important de ses difficultés techniques.

Nous avons renoncé à l'emploi de la modification de la technique de RONA et MICHAELIS par WILLSTATTER, non pas parce qu'elle est trop compliquée, mais parce que l'effet de solution de chlorure de calcium et d'oléate de soude n'est pas constant. Ces solutions peuvent jouer tantôt un rôle inhibiteur, tantôt un rôle activant, ce qui rend plus difficile la comparaison des résultats. De plus, GRADNAUER a trouvé que la méthode modifiée par WILLSTATTER et MEMMEN, ne donne pas de résultats plus précis dans l'examen du pouvoir lipasique du sérum sanguin.

Nous avons trouvé la technique stalagmométrique de RONA et MICHAELIS très sensible à condition de travailler avec une rigoureuse propreté, d'employer toujours la même solution de tampon et d'éviter les grands écarts de température. Dans ces conditions, la méthode ne donne, comme source d'erreur, qu'une goutte de différence.

Nous nous sommes efforcé, au cours de nos expériences, d'écarter tous les facteurs qui, modifiant le pouvoir lipasique ou la précision de la technique, pouvaient rendre difficile la comparaison des chiffres obtenus.

Ainsi, dans une série d'expériences, nous avons pu confirmer que le régime ne semble pas influencer beaucoup

le pouvoir lipasique du sérum, fait établi déjà par M. le Professeur CLERC. A jeun, et après l'ingestion des aliments, nous avons trouvé les mêmes chiffres. Chez un malade atteint de maladie d'Addison, le pouvoir lipasique du sérum est resté le même malgré un régime très riche en graisse, rendant son sérum lactescent.

Une conservation de 24 heures, soit à la température de laboratoire, soit à la glacière, ne change pas le pouvoir lipasique du sérum, tandis que celui du suc pancréatique est nettement diminué après 24 heures.

Nous avons craint que la teneur du sang en sels biliaires soit une source d'erreur, d'autant plus troublante que nous avons examiné dans la majorité des cas le sérum des hépatiques. Cette supposition s'est appuyée sur des faits connus : l'abaissement de la tension superficielle par les sels biliaires et l'augmentation du pouvoir lipasique par ces mêmes sels. Pour juger l'effet de la présence des sels biliaires, nous avons ajouté au sérum les quantités d'une solution de taurocholate de soude, qui correspondent à une cholémie saline de 0 gr. 50, 1 gr., 1 gr. 50 par litre, bien que la cholémie saline ne dépasse pas 0 gr. 10 par litre, même dans les plus grandes obstructions cholédociennes (28).

Ainsi nous avons trouvé que le nombre initial des gouttes était le suivant :

|                                                                  |     |         |
|------------------------------------------------------------------|-----|---------|
| Sérum sans taurocholate de soude.....                            | 145 | gouttes |
| Sérum contenant 0 gr. 50 de taurocholate de soude par litre..... | 145 | —       |
| Sérum contenant 1 gr. de taurocholate de soude par litre.....    | 146 | —       |
| Sérum contenant 1 gr. 50 de taurocholate de soude par litre..... | 148 | —       |

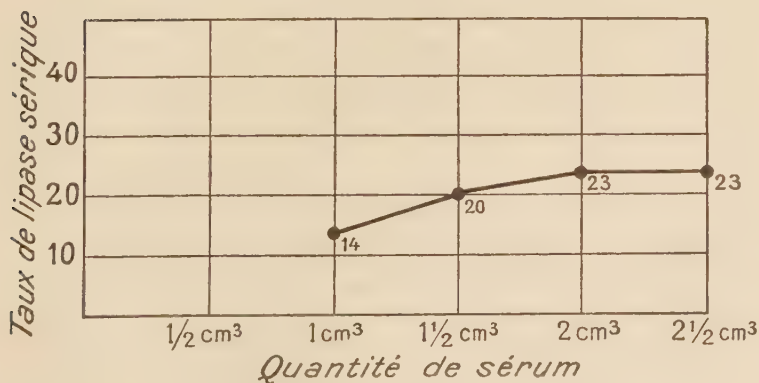
Après 1 h. 20, l'écart de nombre des gouttes ne dépassait pas 1 dans les 4 dosages.

Nous pouvons donc affirmer que la cholémie saline n'est pas une source d'erreur dans l'examen du pouvoir lipasique du sérum par la technique de RONA et MICHAELIS.

La quantité du sérum pour le dosage réel n'est pas indifférente, si on veut comparer les résultats obtenus. La loi générale des ferments met en évidence que le pouvoir fermentatif n'augmente pas proportionnellement avec la quantité du ferment. En effet, la courbe exprimant l'augmentation du pouvoir diastasique si cette diastase augmente par unité, n'est pas une courbe simple, mais une courbe logarithmique qui, à partir d'une certaine quantité de diastase examinée, devient parallèle à l'abscisse. Des nombreuses recherches faites sur les sérums normaux et pathologiques, nous pouvons conclure que c'est avec 2 cc. de sérum, qu'on atteint le maximum d'élévation de la courbe lipasique. Voici trois de nos courbes :

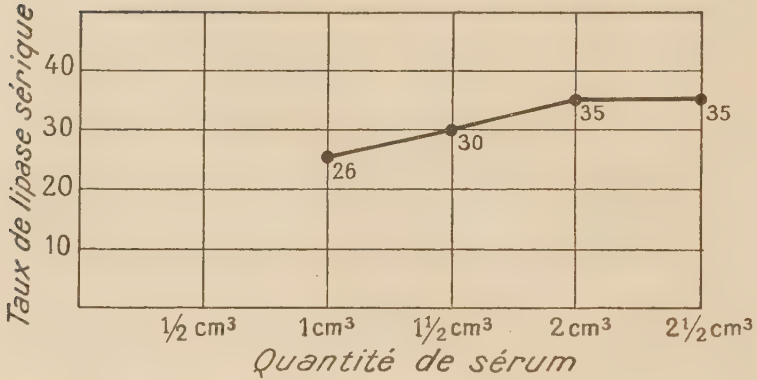
Mme L... Néphrite chronique hypertrophique, avec œdème, grande albuminurie.

|                            |    |
|----------------------------|----|
| lipase dans 1 cc. de sérum | 14 |
| — — 1 cc. 1/2              | 20 |
| — — 2 cc.                  | 23 |
| — — 2 cc. 1/2              | 23 |



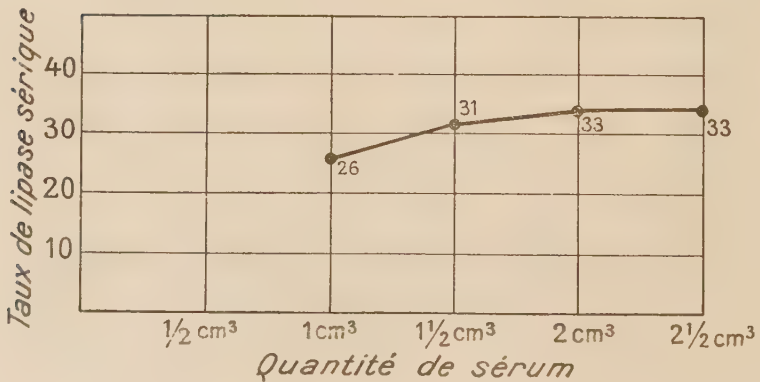
2° M. R... Sujet normal.

|             |           |          |    |
|-------------|-----------|----------|----|
| lipase dans | 1 cc.     | de sérum | 26 |
| — —         | 1 cc. 1/2 | —        | 30 |
| — —         | 2 cc.     | —        | 35 |
| — —         | 2 cc. 1/2 | —        | 35 |



3° Mme B..., ramollissement cérébral. T. A. : 13/8.  
Urines normales. Urée sanguine : 0 gr. 35.

|             |           |          |    |
|-------------|-----------|----------|----|
| lipase dans | 1 cc.     | de sérum | 26 |
| — —         | 1/2 cc.   | —        | 30 |
| — —         | 2 cc.     | —        | 33 |
| — —         | 2 cc. 1/2 | —        | 33 |



Il se dégage de ces expériences que la quantité optimale du sérum est 2 cc. et que les résultats ne sont pas comparables si la quantité de sérum n'est pas identique dans les diverses expériences.

Il reste encore à discuter de quelle façon on veut exprimer le pouvoir lipasique.

RONA, pour doser la lipase sérique, recommande l'emploi d'une échelle établie de telle façon qu'à partir de la solution saturée de tributyrine, on fasse des solutions de 20, 40, 60, 80 %, déterminant le nombre de gouttes de chacune de ces solutions. Si, par exemple, une solution de tributyrine de 20 % donne un nombre de 110 gouttes, et si à l'examen du sérum on trouve une heure après le même chiffre, on pourrait dire que le pouvoir lipasique de 2 cc. de sérum est tel qu'il est capable de dédoubler 80 % de la tributyrine contenue dans 50 cc. d'une solution aqueuse saturée.

Ce procédé est commode, mais ne fournit pas, croyons-nous, de résultats précis parce que, même la technique la plus minutieuse, ne permet pas d'obtenir toujours le même nombre initial de gouttes. La cause en est simple : le sérum pathologique contient, dans des proportions variables, des substances capables de modifier la tension superficielle. Pour comparer les résultats obtenus chez les divers malades, nous nous servons simplement du nombre exprimant la différence de gouttes, comme le font la grande majorité des auteurs.

La méthode de RONA et MICHAELIS, convenablement pratiquée, donne chez les sujets normaux, une différence de 30 gouttes environ. Pour faciliter l'appréciation, nous ne considérons pourtant comme pathologiques que les chiffres au-dessous de 25.



## CHAPITRE III

### L'ORIGINE DE LA LIPASE SÉRIQUE

SA RÉSISTANCE A L'ATOXYL ET A LA QUININE. —  
LA SPÉCIFICITÉ OPTIQUE DES LIPASES. — LE RAP-  
PORT DE LA LIPASE SÉRIQUE ET DE LA LIPASE  
HÉPATIQUE.

Le problème de l'origine de la lipase sérique s'imposait dès sa découverte.

Il était logique de penser tout d'abord au pancréas. Mais cette hypothèse a été rapidement écartée. En effet, si l'on compare la sérolipase et la pancréaticolipase, on constate que la première agit plus énergiquement en milieu acide, alors que l'autre se ralentit dans les mêmes conditions ; de plus, la pancréaticolipase est indépendante de la température ; enfin l'extirpation du pancréas n'a pas d'influence sur le ferment sanguin (M. le Professeur CLERC (9). Ajoutons encore que la lipase sérique n'attaque pas les graisses neutres, comme le fait la lipase pancréatique.

L'hypothèse attribuant un rôle aux leucocytes dans la genèse de la lipase sérique, a dû être également abandonnée. Il n'y a aucun rapport entre le pouvoir lipatique d'un sang et le nombre de leucocytes qu'il contient (M. le Professeur CLERC). Mme GRUZEWSKA (29), dans une série d'expériences, faites sur les chevaux saignés à blanc, n'a pu constater aucune modification du taux de la lipase sérique. Nous

avons pratiqué le dosage du ferment dans le sang chez plusieurs sujets atteints de leucémie chronique myéloïde ou lymphoïde et nous avons trouvé des chiffres normaux.

On a abordé la question par la comparaison de la teneur des divers organes en lipase. En 1900, KASTLE et LOEWENHART (51) ont dressé le tableau suivant où sont comparés les pouvoirs lipasiques des organes :

|                         |      |
|-------------------------|------|
| pancréas .....          | 1    |
| foie .....              | 2,93 |
| rein .....              | 0,50 |
| glandes salivaires..... | 0,36 |

Les recherches plus modernes, faites avec une technique perfectionnée de l'extraction et du dosage, ont confirmé ces notions. Ainsi H. S. VIRTAMEN et P. SOUMALARINEN (30) trouvent, en 1933, les chiffres suivants :

| ORGANE         | COBAYE                           | LAPIN                            |
|----------------|----------------------------------|----------------------------------|
|                | pour un gramme<br>d'organe frais | pour un gramme<br>d'organe frais |
| Foie .....     | 8342                             | 378                              |
| Poumon .....   | 895                              | 50                               |
| Pancréas ..... | 1126                             |                                  |
| Rein .....     | 1003                             | 63                               |

Il nous semble de toute importance, en ce qui concerne l'origine de la lipase sérique, que le foie soit l'organe le plus riche en lipase.

A la suite des travaux de l'école de RONA, le problème est devenu autrement intéressant. Cet auteur a découvert, en 1920, en examinant l'effet de certaines substances toxiques sur les ferments, que l'action lipolytique du sérum est presque entièrement inhibée par l'atotyl (31) et le chlorhydrate (32) de quinine. Il établit les règles suivantes :

1° Si la concentration de l'atoxyl ou de la quinine augmente comme une progression géométrique, le constant de la vitesse de la réaction lipolytique diminue comme une progression arithmétique, ce qui s'exprime par la formule suivante :

$$\frac{K_A - K_B}{\log. B - \log. A} = \text{constant}$$

où  $K_A$  et  $K_B$  sont les constants de la vitesse de l'activité du ferment, si la concentration de l'atoxyl ou de la quinine est A ou B.

2° La sensibilité relative ou absolue de la lipase sérique vis-à-vis de l'atoxyl est différente chez les diverses espèces animales.

3° La tributyrine est capable de protéger le ferment contre l'action inhibitrice de l'atoxyl. Cette action inhibitrice est plus grande si la tributyrine est ajoutée au mélange de sérum et d'atoxyl, que si la tributyrine est mélangée d'abord au sérum seul. Cette action protectrice de la tributyrine ne se fait pas sentir contre l'influence inhibitrice de la quinine.

Dans ses recherches ultérieures, RONA a découvert que les lipases provenant de divers organes, se comportent d'une façon différente vis-à-vis de l'atoxyl et de la quinine (33, 34). Il a établi que la quinine n'a aucune action inhibitrice sur la lipase hépatique, tandis qu'elle empêche entièrement le pouvoir fermentatif de la lipase pancréatique. Au contraire, l'atoxyl est sans effet sur la lipase du pancréas et exerce une action inhibitrice complète sur la lipase hépatique. Comme le dit l'auteur, la lipase hépatique est résistante à la quinine et la lipase pancréatique à l'atoxyl.

De plus, en mélangeant au sérum sanguin de la lipase hépatique ou pancréatique, cet auteur constate que les ferments lipolytiques de ces organes conservent leur résistance respective, d'où il conclut que si on trouve dans un sérum une partie de lipase résistante à l'atoxyl ou à la quinine, cette partie est d'origine pancréatique ou hépatique.

Pour la recherche des lipases atoxyl- et quininorésistantes, RONA préconise la technique suivante :

On ajoute à 2 cc. de sérum, 1 cc. d'une solution d'atoty1 à 0,10 % ou bien 1 cc. d'une solution de chlorhydrate de quinine à 0,20 %. Une demi-heure après, on pratique le dosage avec la technique stalagmométrique de MICHAELIS et RONA (page 15) faisant les numérations des gouttes de demi-heure en demi-heure.

Le sérum normal ne donne qu'une différence de 5 gouttes au plus à l'atoxyl et 3 gouttes à la quinine. Selon SIMON (35) on ne peut parler de quininorésistance qu'à partir d'une différence de 6 gouttes. Nous avons trouvé, comme PETOW et SCHREIBER (36), W. B. MEYER (37), qu'une différence de gouttes dépassant 3. Ne s'observe que dans les processus pathologiques.

On a essayé d'utiliser la découverte de RONA dans la clinique, en supposant que la résistance de la lipase sérique à l'atoxyl ou à la quinine permet de conclure par la maladie du pancréas ou du foie.

KUNOS et GERO (38) ont examiné 100 cas dans lesquels existait un trouble pancréatique permanent ou passager. Ils ont trouvé une différence de gouttes dépassant 5 dans 26 cas, tandis que, dans 74 cas, le sérum n'a pas résisté à l'action inhibitrice de l'atoxyl. Ces auteurs ont observé la présence de lipase atoxylorésistante, surtout chez les diabétiques, mais aussi dans l'hyperthyroïdie et dans l'anémie grave.

BERNHARD (39), étudiant l'atoxylorésistance de la lipase sérique dans 16 cas de pancréatites, constate son augmentation presque constante et prétend que cette méthode est préférable à l'étude des diastases dans les urines. Il affirme l'augmentation de lipase atoxylorésistante dans le sérum des sujets atteints de diabète, de goître, d'anémie grave, de cancer et d'hypertrophie de la prostate.

Enfin M. CHIRAY, H. BERDET et E. TASCHNER (26) constate que l'éthérase atoxylorésistante ne va pas de pair avec la lipase dédoublant l'huile d'olive et qu'elle peut avoir une origine extra-pancréatique.

Quant à la quininorésistance, RONA et ses collaborateurs admettent que, dans les maladies du foie, la lipase d'origine hépatique passe dans la circulation, comme les pigments ou les sels biliaires. Ils affirment que dans les affections hépatiques et parfois dans les maladies des reins, il existe une lipase quininorésistante dans le sérum et que cette lipase est pathognomonique.

PETOW et SCHREIBER (36) confirment ces notions. SIMON, reprenant ces recherches, n'est pas aussi affirmatif. S'il admet que la méthode offre un intérêt clinique, il ne constate pas la régularité observée par les auteurs précédents. W.-B. MEYER (37) conclut que la lipase quininorésistante ne présentait, dans ses cas examinés, aucun rapport constant avec l'ictère, ni avec les autres troubles fonctionnels du foie. Il admet que la lipase quininorésistante est vraisemblablement d'origine hépatique ou rénale ; pour lui, la présence de cette lipase renseigne plus sur l'état anatomique que sur l'état fonctionnel du foie et on l'observe surtout à la période évolutive des affections hépatiques. De même, l'absence de la quininorésistance peut exister, selon cet auteur, dans les processus chroniques du foie, tels que cancers et cirrhoses.

Nos expériences personnelles (40) sur les lipases atoxylo-  
ries : 1° Recherches faites sur les animaux ; 2° recherches  
cliniques.

## 1° Résultats expérimentaux chez le chien

Nous avons étudié la nature de la lipase sérique chez le  
chien, après diverses interventions portant sur le pan-  
créas, sur les voies biliaires extra-hépatiques ou sur le sys-  
tème porte. Entre temps, notre attention a été attirée sur  
le rôle du corps thyroïde dans la formation de la lipase  
atoxylorésistante.

### LIGATURE DOUBLE DU CANAL WIRSUNGÏEN

#### a) *Pancréatite supprimée*

Cette intervention ne semble pas influencer la lipase  
totale, et la lipase atoxylorésistante, tandis que le taux des  
lipases quininorésistantes augmente.

| Temps de la recherche des lipases | Différence de nombre des gouttes |            |            |
|-----------------------------------|----------------------------------|------------|------------|
|                                   | Totales                          | Atoxylo-R. | Quinino-R. |
| Avant l'opération .....           | 18                               | 15         | 2          |
| 3/4 h. après.....                 | 18                               | 18         | 5          |
| 1 h. 3/4 après.....               | 17                               | 19         | 7          |
| 2 h. 3/4 après.....               |                                  | 18         | 5          |
| 24 heures après .....             | 17                               | 16         | 6          |
| 48 heures après .....             | 16                               | 15         | 4          |

Le chien est mort lors de la ponction intracardiaque  
destinée à prendre du sang 48 heures après l'opération.  
Macroscopiquement, il existait une pancréatite supprimée.  
Le foie était peu altéré au point de vue macroscopique.

### b) Pancréatite aiguë nécrotique

Injection intrawirsungienne de 4 cc. de bile vésiculaire en période de digestion. Narcose au chloralose.

| Temps                   | Différences des gouttes |            |            |
|-------------------------|-------------------------|------------|------------|
|                         | Lipases totales         | Atoxylo-R. | Quinino-R. |
| Avant l'opération ..... | 22                      | 18         | 1          |
| 3/4 h. après.....       | 25                      | 22         | 6          |
| 1 h. 3/4 après.....     | 24                      | 23         | 6          |
| 2 h. 3/4 après.....     |                         | 22         | 7          |
| 24 heures après .....   | 26                      | 22         | 12         |
| 24 heures après .....   | 21                      | 18         | 6          |

On voit que si le taux des lipases totales reste invariable, les lipases atoxylorésistante et quininorésistante augmentent nettement dans les premières 24 heures. Après 48 heures, la lipase atoxylorésistante est retombée à son taux primitif, tandis que la lipase quininorésistante reste encore élevée. L'animal avait une pancréatite aiguë nécrotique avec cyto-stéato-nécrose.

En comparant ces deux expériences, on a bien l'impression, que dans les premières heures suivant l'expérience, le taux des lipases atoxylo et quininorésistante s'élève brusquement pour s'élever moins vite ou s'abaisser ensuite.

### PANCRÉATECTOMIE TOTALE

La pancréatectomie totale chez le chien, bien qu'elle entraîne la diminution des lipases sanguines, ne fait pas disparaître la lipase atoxylorésistante. Après une survie de quatre semaines, on trouve chez le chien un taux de lipase atoxylorésistante qu'on ne voit dans le sérum humain que

dans les cas pathologiques. Ces résultats ne nous permettent pas d'adopter la conception de ROXA, d'après laquelle le pancréas est le seul organe qui peut fournir des lipases atoxylorésistantes.

| Numéro du chien                       | Temps de recherche des lipases            | différence de gouttes |            |            |
|---------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------|------------|------------|
|                                       |                                           | Totales               | Atoxylo-R. | Quinino-R. |
| 59 B                                  | 2 semaines après la pancréatectomie ..... | 13                    | 12         | 2          |
| 81 B<br>perte<br>de poids<br>de 2 kg. | Avant l'intervention...                   | 21                    | 18         | 3          |
|                                       | 1 jours après.....                        | 16                    | 15         | 4          |
|                                       | 2 jours après.....                        | 16                    | 16         | 2          |
|                                       | 7 jours après.....                        | 16                    | 14         | 3          |
|                                       | 25 jours après.....                       | 13                    | 14         | 3          |

### SPLÉNECTOMIE ET PANCRÉATECTOMIE

La splénectomie et la pancréatectomie, faites en même temps, ne modifient pas non plus le taux des lipases sanguines atoxylorésistantes :

| Date de la recherche des lipases | Différence de nombre des gouttes |            |            |
|----------------------------------|----------------------------------|------------|------------|
|                                  | Lipases totales                  | Atoxylo-R. | Quinino-R. |
| Chien 73 B :                     |                                  |            |            |
| Avant l'opération .....          | 14                               | 14         | 1          |
| 4 jours après .....              | 13                               | 14         | 1          |
| 6 jours après .....              | 14                               | 12         | 1          |

### FISTULES D'ECK

La réalisation d'une fistule d'Eck chez le chien ne détermine pas une différence notable des chiffres de dosage des

lipases totales, atoxylo ou quininorésistantes ; voici en effet les chiffres que nous avons obtenus :

| Temps                      | Différence de nombre des gouttes |            |            |
|----------------------------|----------------------------------|------------|------------|
|                            | Lipases totales                  | Atoxylo-R. | Quinino-R. |
| Chien 79 B :               |                                  |            |            |
| Avant l'intervention ..... | 15                               | 16         | 0          |
| 8 jours après.....         | 14                               | 12         | 1          |
| 12 jours après.....        | 17                               | 17         | 1          |

A cette date : Réaction de HYMANS VAN DEN BERGH directe, immédiate, 44 milligrammes.

### FISTULES BILIAIRE ET PANCRÉATIQUE

La double fistule biliaire et pancréatique modifie totalement le chiffre des lipases atoxylo et quininorésistantes :

| Temps                   | Différence de nombre des gouttes |            |            |
|-------------------------|----------------------------------|------------|------------|
|                         | Lipases totales                  | Atoxylo-R. | Quinino-R. |
| Chien 93 B :            |                                  |            |            |
| Avant l'opération ..... | 17                               | 17         | 2          |
| 2 heures après.....     |                                  | 22         | 7          |

### THYROIDECTOMIE

Pensant que la lipase atoxylorésistante peut avoir une origine thyroïdienne, nous avons pratiqué chez le chien une thyroïdectomie totale en laissant les parathyroïdes supérieures.

| Temps                | Différence de nombre des gouttes |    |   |
|----------------------|----------------------------------|----|---|
|                      |                                  |    |   |
| Chien 104 B :        |                                  |    |   |
| Avant .....          | 14                               | 18 | 3 |
| 48 heures après..... | 17                               | 16 | 2 |
| 64 heures après..... | 16                               | 13 | 2 |
| Chien 109 B :        |                                  |    |   |
| Avant .....          | 19                               | 21 | 2 |
| 48 heures après..... | 22                               | 20 | 2 |
| 78 heures après..... | 18                               | 15 | 3 |

Dans les deux expériences, nous observons une diminution de l'atoxylorésistance trois jours après l'opération.

#### INJECTION DE THYROXINE

L'injection de thyroxine diminue légèrement le taux des lipases totales, tandis que s'élève le taux des lipases atoxylo-résistantes. La lipase quinino-résistante reste invariable.

| Numéro du chien                                             | Poids    | Temps                     | Différence de nombre des gouttes |            |            |
|-------------------------------------------------------------|----------|---------------------------|----------------------------------|------------|------------|
|                                                             |          |                           | Lipases totales                  | Atoxylo-R. | Quinino-R. |
| 98 B :                                                      | 17 kg.   | Avant les injections..... | 22                               | 20         | 3          |
| 5 cc. de throxine,<br>un milligramme<br>par cc. en 6 jours. | 15 kg. 5 | 7 jours après.            | 18                               | 24         | 4          |
|                                                             |          | 12 jours après.           | 18                               | 27         | 4          |

Ces constatations semblent confirmer celles de J. BAUER et de KUNOS et GERO.. J. BAUER (10) a trouvé les lipases

totales diminuées chez les basedowiens. KUNOS et GERO ont observé l'augmentation de l'atoxylorésistance dans la même maladie. Comme nous le verrons, nos observations cliniques ne montrent pas la régularité de ces faits.

## 2° Recherches in vitro

La relation entre la fonction pancréatique interne lipatique et l'appareil thyroïdien est rendue encore plus complexe par les expériences suivantes :

| Epreuve atoxylorésistante                                                                 | Différence de gouttes |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| 3 cc. de sérum humain normal.....                                                         | 5                     |
| 3 cc. de sérum + 0 cc. 25 d'une solution de thyroxine au 1/50°.....                       | 14                    |
| 3 cc. de sérum + 0 cc. 25 d'une solution d'adrénaline au 1/50°.....                       | 13                    |
| 3 cc. de sérum + 0 cc. 25 d'une solution d'extrait du lobe postérieur de l'hypophyse..... | 13                    |
| 3 cc. de sérum + 0 cc. 25 de thyroxine au 1/50° chauffée une heure à 55°.....             | 0                     |

Les solutions des hormones sont préparées de la façon suivante :

- 1 cc. de solution de thyroxine au 1000° pour 50 cc. d'eau distillée.
- 1 cc. de solution d'adrénaline au 1000° pour 50 cc. d'eau distillée.
- 1 cc. de solution d'extrait du lobe post. de l'hypophyse contenant 30 unités + 50 cc. d'eau distillée.

Il semblait, d'après ces constatations, que l'adrénaline et l'extrait hypophysaire possédaient les mêmes propriétés que la thyroxine, en augmentant le taux de la lipase atoxylorésistante.

Nous avons à plusieurs reprises observé le même phénomène et constaté que ces substances humorales agissent en protégeant la lipase sérique contre l'intoxication de l'atoxyl:

Sérum + adrénaline au 1/50° une heure + atoxyl une demi-heure ; différence de nombre de gouttes : 8.

Sérum + atoxyl une demi-heure + adrénaline une heure ; différence de nombre de gouttes : 4.

Sérum + hypophysine une heure + atoxyl une demi-heure ; différence de nombre de gouttes : 11.

Sérum + atoxyl une demi-heure + hypophysine une heure ; différence de nombre de gouttes : 3.

Sérum + thyroxine une heure + atoxyl une demi-heure ; différence de nombre de gouttes : 12.

Sérum + atoxyl une demi-heure + thyroxine une heure ; différence de nombre de gouttes : 4.

Sérum + atoxyl une demi-heure ; différence de nombre de gouttes : 2.

Dans une autre série d'expériences :

Sérum + thyroxine une heure + atoxyl une demi-heure ; différence de nombre de gouttes : 16.

Sérum + atoxyl une demi-heure + thyroxine une heure ; différence de nombre de gouttes : 6.

Sérum + hypophysine une heure + atoxyl une demi-heure ; différence de nombre de gouttes : 6.

Sérum + atoxyl une demi-heure + hypophysine une heure ; différence de nombre de gouttes : 3.

Ces expériences in vitro semblent montrer l'influence des glandes vasculaires internes sur la lipase atoxylorésistante.

### 3° Etudes cliniques

Nous avons constaté l'augmentation de la lipase atoxylorésistante, en accord avec les auteurs, dont nous avons rapporté les travaux :

- dans le cancer du pancréas... 2 fois sur 2 cas;
- dans la cirrhose bronzée..... 2 fois sur 2 cas;
- dans la maladie d'Addison.... 2 fois sur 3 cas;
- dans le diabète..... 4 fois sur 6 cas;
- dans le cancer de la prostate.. 1 fois sur 1 cas.

De plus, nous avons enregistré d'importantes augmentations dans un cas d'hémorragie méningée et dans un cas d'épilepsie généralisée immédiatement après l'accès.

Enfin, nous avons pu suivre la variation de la lipase atoxylorésistante chez un obèse soumis aux injections d'extrait de corps thyroïde à petites doses :

M. F., poids : 92 kg.; colique hépatique sans signes d'insuffisance hépatique (pas d'urobiline, rose bengale et l'épreuve de galactosurie normaux). Vésicule injectable après tétraïode sans calculs.

| Temps      | Lipases totales | Atoxylor-R. | Quinino-R. |
|------------|-----------------|-------------|------------|
| 21. II. 33 | 32              | 4           | 2          |
| 2. III. 33 | 31              | 6           | 2          |
| 9. III. 34 | 31              | 18          | 3          |

Dans deux cas où le diagnostic d'affection pancréatique paraissait évident, le dosage de la lipase atoxylorésistante est venu nous montrer que le pancréas n'était pas en jeu.

En effet, dans le premier cas, le diagnostic posé avait été celui de pancréatite subaiguë ; or, le chiffre de la lipase atoxylorésistante était parfaitement normal : l'intervention

chirurgicale révéla l'existence d'une cholécystite et l'état normal du pancréas.

Dans le deuxième de ces cas, les résultats de la clinique orientaient vers le diagnostic de kyste pancréatique ; cependant, le chiffre de la lipase atoxylorésistante était normal ; à l'opération on se trouva en présence d'un kyste hydatique pédiculé de la face inférieure du foie.

Quant à la lipase quininorésistante, nous avons constaté qu'elle augmente souvent dans les affections hépatiques. En effet, nous avons observé une résistance augmentée à la quinine :

dans le cancer du foie : 1 fois sur 1 cas ;

dans les ictères catarrhaux : 2 fois sur 5 cas ;

dans les cirrhoses : 13 fois sur 18 cas.

Mais en outre nous avons observé l'augmentation de la quininorésistance au cours d'une maladie de Hodgkin, d'un syndrome de Vaquez, d'une maladie mitrale avec gros foie, d'un asthme avec néphrite chronique, d'un cancer du pancréas, d'une argyrose sans lésions viscérales importantes.

#### CONCLUSIONS DE NOS EXPÉRIENCES PERSONNELLES

D'après nos constatations, il nous paraît que la lipase atoxylorésistante peut avoir une origine multiple.

La pancréatectomie chez le chien, dont le sérum est riche en lipase atoxylorésistante à l'état normal, ne détermine aucun abaissement de cette lipase.

Dans la pathologie humaine, on retrouve l'augmentation de cette lipase dans divers états pathologiques.

Les hormones de diverses glandes vasculaires provoquent *in vitro* une augmentation de son taux.

On serait donc tenté de lui dénier toute valeur pour le

diagnostic des affections pancréatiques. Ce serait aller beaucoup plus loin que nos constatations qui, si elle nous permettent de croire que l'élévation de la lipase atoxylorésistante ne traduit pas forcément une lésion pancréatique, ne nous autorisent aucunement à considérer comme sans valeur l'absence d'élévation de cette atoxylorésistance ; ce qui revient à dire que la lipase atoxylorésistante a une valeur négative et non positive et qu'en son absence on est en droit de penser qu'une lésion du pancréas est peu probable.

La quininorésistance ne peut pas être considérée non plus comme pathognomonique pour les maladies du foie. Nous avons constaté son absence dans maints cas d'affections hépatiques et nous l'avons observé dans beaucoup d'autres maladies. On est donc fondé à croire l'élévation de la lipase quininorésistante aussi peu caractéristique pour les maladies du foie que l'élévation de l'atoxylorésistance l'est pour les affections pancréatiques. Cette constatation est prévue par RONA quand il considère les affections rénales comme une cause d'élévation de cette lipase autant que les affections hépatiques et nos observations sont entièrement en accord avec celles de SIMON quand il conclut : « L'existence des lipases quininorésistantes dans le sérum ne permet pas d'établir le diagnostic d'une déficience organique. »

Nous pouvons donc résumer ainsi nos constatations sur l'atoxilo et quininorésistance de la lipase sérique :

1° Si l'augmentation de la lipase atoxylorésistante est fréquente au cours des maladies du pancréas, elle fait entièrement défaut quand le pancréas est indemne. Mais cette augmentation n'est pas caractéristique pour les affections pancréatiques, elle est nettement influencée par d'autres glandes vasculaires internes.

2° L'augmentation de la lipase quininorésistante est fré-

quente au cours des affections hépatiques, mais nullement caractéristique.

3° L'examen de la résistance de la lipase sérique à l'atoxyl et à la quinine ne peut en aucune façon résoudre le problème de l'origine de cette lipase.

\*  
\* \*

C'est dans le chapitre sur l'origine de la lipase sérique, que nous devons nous occuper des nombreuses recherches faites au cours des dernières années sur la spécificité optique des lipases d'origines diverses.

Comme nous l'avons déjà mentionné, le mérite de la découverte de la spécificité optique appartient à DAKIN (7). En 1903, cet auteur anglais a constaté que la lipase hépatique du pigeon agissant sur le mélange racémique de l'éther éthylique de l'acide mandelique, n'en dédouble que la modification dextrogyre. L'acide mandelique dextrogyre se produit donc sous l'action de cette lipase, tandis que la modification lévogyre de l'éther reste invariable.

L'école de WILLSTATTER reprend la question en 1924. A l'aide d'une technique perfectionnée, elle établit le bien-fondé des constatations de DAKIN. De plus, elle découvre que les lipases d'origines diverses ont une spécificité optique différente.

WILLSTATTER (41) constate que la lipase pancréatique du porc dédouble la modification lévogyre dans le mélange racémique de l'éther éthylique de l'acide mandelique de la monoglycérie de même acide, et de l'éther méthylique de l'acide phényl-méthoxyacétique. La lipase hépatique du même animal dédouble les modifications dextrogyres, comme le montre le tableau suivant :

| L'éther racémique                                      | La lipase<br>pancréatique du<br>porc dédouble | La lipase<br>hépatique du<br>porc dédouble |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Ether éthylique de l'acide mandé-<br>lique .....       | la modification<br>lévogyre                   | la modification<br>dextrogyre              |
| Monoglycéride de l'acide mandéli-<br>que .....         | la modification<br>lévogyre                   | la modification<br>dextrogyre              |
| Ether méthylique de l'acide mé-<br>thoxyacétique ..... | la modification<br>lévogyre                   | la modification<br>dextrogyre              |

RONA (42) constate que dans le mélange racémique de l'éther méthylique de l'acide mandélique, la lipase sérique du cobaye et la lipase hépatique de l'homme, dédoublent la modification lévogyre tandis que les lipases hépatiques du bœuf et du porc dédoublent la modification dextrogyre. Le même auteur découvre que, conformément à la réversibilité de l'action lipasique, la spécificité optique d'une certaine lipase est valable non seulement pour le dédoublement d'un éther, mais également pour la reconstitution de cet éther à partir de ses composants. Ainsi la lipase pancréatique, agissant sur le mélange racémique de l'éther butyrique de l'acide butyrique, dédouble la modification lévogyre (46). De même, agissant sur un mélange des constituants lévogyres et dextrogyres de cet éther, la même lipase construit l'éther lévogyre.

G.-M. SCHWAB, E. BAMANN et P. LAEVERENZ (43) établissent que l'action optiquement spécifique des lipases hépatiques de l'homme et du cobaye est indépendante de la concentration des mélanges racémiques des éthers optiquement actifs. Les mêmes auteurs supposent qu'il existe deux

groupes de lipases, l'un dédoublant les modifications lévogyres, l'autre les modifications dextrogyres.

E. BAMANN, SYED MAHDIHASSAN et P. LAVAERENZ (44), dans leurs travaux sur la spécificité optique des lipases hépatiques, arrivent à la conclusion, que la formation du ferment lipolytique du foie est soumise à un plan déterminé et qu'elle est indépendante de l'état de développement du sujet. Ils constatent également, que la spécificité optique vis-à-vis des substances racémiques est rigoureusement constante pour les diverses espèces animales.

J.-C. KERNOT et H.-W. HILLS (45) supposent que la spécificité optique de la lipase hépatique est en rapport avec le mode d'alimentation. Chez les mammifères domestiques, cette lipase agit surtout sur la modification dextrogyre. L'homme serait une exception : sa lipase hépatique dédouble la modification lévogyre.

Mais toutes ces expériences, si intéressantes qu'elles soient, n'établissent pas autre chose que la différence fondamentale entre la lipase hépatique et la lipase pancréatique. Concernant la lipase sérique, nous n'avons trouvé dans la littérature qu'une observation, celle de RONA (42), qui démontre que la lipase sérique du cobaye a une orientation lévogyre, comme les lipases hépatiques des animaux en général. Si cette observation est intéressante à retenir, elle n'est pas suffisante pour déduire une conclusion relative à l'origine des lipases sériques.

\*  
\* \*

Nous avons déjà relaté les observations permettant d'établir que le foie est l'organe le plus riche en lipase.

Récemment, M.-I. VIRTATEN et P. SUOMALARINEN (30) ont fait sur le cobaye et le lapin des expériences très inté-

ressantes contribuant à éclairer l'importance du foie en ce qui concerne les ferments lipasiques du sérum. Ces auteurs ont extrait de la lipase du pancréas, puis ils ont injecté par voie intraveineuse cet extrait, dont la quininorésistance était nulle, mais l'atoxylorésistance considérable. La teneur du foie en lipase a augmenté après cette injection et la lipase a perdu sa résistance à l'atoxyl, devenant en même temps quininorésistante. Les auteurs concluent qu'il est impossible de savoir si l'augmentation de la teneur en lipase du foie après injection de lipase pancréatique est due à la fixation de celle-ci ou à la production des lipases hépatiques.

Nous croyons avoir poussé plus loin nos connaissances sur l'origine de la lipase sérique par une série de perfusions du foie du chien pratiquées avec M. le Professeur Noël FIESINGER et M. le Professeur agrégé HENRY BÉNARD. Nous avons constaté l'augmentation, non seulement de la lipase quininorésistante, mais aussi de la lipase totale dans le sang défibriné perfusionnant le foie, tandis que la lipase atoxylorésistante — élevée chez les chiens normaux — reste invariable.

La durée de nos perfusions était de 2 à 4 heures. L'expérience de contrôle, où le sang a circulé dans l'appareil pendant deux heures, le foie étant absent, n'a donné aucune modification du taux des lipases :

|             |                           | Dans le sang<br>avant | Dans le sang<br>après |
|-------------|---------------------------|-----------------------|-----------------------|
|             |                           |                       |                       |
| 6. VII. 34. | Lipase totale.....        | 8                     | 9                     |
|             | — atoxylorésistante.....  | 5                     | 6                     |
|             | — quininorésistante ..... | 6                     | 6                     |

Sur 10 perfusions du foie, l'augmentation de la lipase totale et de la lipase quininorésistante a fait défaut une

seule fois. Il est intéressant de remarquer que dans ce cas, la perfusion a été pratiquée avec le sang d'un chien dépan-créatisé.

# PERFUSIONS DU FOIE FAITES CHEZ LE CHIEN

| Date et N°<br>de la<br>perfusion |                           | Dans le sang<br>de perfusion<br>avant | Dans le sang<br>de perfusion<br>après |
|----------------------------------|---------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| 1° 3. III. 34                    | Lipase totale.....        | 11                                    | 16                                    |
|                                  | — atoxylorésistante.....  | 12                                    | 14                                    |
|                                  | — quininorésistante ..... | 3                                     | 6                                     |
| 2° 21. III.                      | Lipase totale.....        | 15                                    | 30                                    |
|                                  | — atoxylorésistante.....  | 12                                    | 12                                    |
|                                  | — quininorésistante ..... | 1                                     | 4                                     |
| 3° 21. IV.                       | Lipase totale.....        | 7                                     | 14                                    |
|                                  | — atoxylorésistante.....  | 12                                    | 13                                    |
|                                  | — quininorésistante ..... | 5                                     | 10                                    |
| 4° 4. V.                         | Lipase totale.....        | 7                                     | 12                                    |
|                                  | — atoxylorésistante.....  | 9                                     | 10                                    |
|                                  | — quininorésistante ..... | 6                                     | 9                                     |
| 5° 11. V.                        | Lipase totale.....        | 15                                    | 15                                    |
|                                  | — atoxylorésistante.....  | »                                     | »                                     |
|                                  | — quininorésistante ..... | 7                                     | 8                                     |
| 6° 25. V.                        | Lipase totale.....        | 15                                    | 20                                    |
|                                  | — atoxylorésistante.....  | 16                                    | 16                                    |
|                                  | — quininorésistante ..... | 4                                     | 10                                    |
| 7° 1. VI.                        | Lipase totale.....        | 10                                    | 19                                    |
|                                  | — atoxylorésistante.....  | »                                     | »                                     |
|                                  | — quininorésistante ..... | 1                                     | 16                                    |
| 8° 8. VI.                        | Lipase totale.....        | 15                                    | 26                                    |
|                                  | — quininorésistante ..... | 3                                     | 8                                     |
| 9° 15. VI.                       | Lipase totale.....        | 7                                     | 21                                    |
|                                  | — quininorésistante ..... | 3                                     | 13                                    |
| 10° 22. VI.                      | Lipase totale.....        | 6                                     | 11                                    |
|                                  | — atoxylorésistante.....  | 4                                     | 4                                     |
|                                  | — quininorésistante ..... | 3                                     | 10                                    |

Est-il permis de conclure de nos perfusions que le foie non seulement emmagasine et transforme, mais aussi élabore la lipase ? Le fait nous paraît probable.

Toujours est-il que le foie joue un rôle de premier plan en ce qui concerne les ferments lipasiques du sérum. Les arguments importants, tirés des travaux des auteurs et de nos constatations personnelles, plaident en faveur de cette hypothèse :

1° Les caractéristiques de la lipase hépatique et de la lipase sérique sont identiques si on examine leur action sur la tributyrine. Ainsi que RONA (33) l'établit, l'activité optimale des deux ferments est également liée à un milieu alcalin à  $P_H$  7,2 à 9,0 ; pour les deux ferments, la variation du  $P_H$  vers le côté acide, diminue graduellement le pouvoir lipasique ; à  $P_H$  5,0, ce pouvoir lipolytique est nul. Pour les deux ferments, on peut exprimer la marche de l'action lipolytique par la formule d'une réaction monomoléculaire. Le fluorure de sodium exerce une action inhibitrice sur les deux ferments.

La seule différence serait déterminée par la résistance de la lipase hépatique à la quinine, que la lipase sérique ne possède pas. Nous avons vu combien il est difficile de tirer une conclusion ferme d'après la quininorésistance d'une lipase. La façon différente dont les deux lipases se comportent vis-à-vis de la quinine ne suffit pas pour repousser la théorie du rapport génétique entre elles. De plus, la résistance de la lipase hépatique à la quinine apporte un nouvel argument pour la complexité de ce ferment. Comme le dit WILLSTATTER (41) : « Toutes les qualités spéciales de l'éthérase hépatique, qu'elle se conserve bien, qu'elle n'est pas activée par le savon, qu'elle est particulièrement capable de dédoubler les éthers des acides gras simples, sa spé-

cificité optique, doivent être attribuées non à un seul enzyme, mais à un complexe des coenzymes. »

2° Le foie est l'organe le plus riche en lipase.

3° Le foie est capable d'emmagasiner et de transformer les lipases d'origine différente.

4° La spécificité optique de la lipase hépatique permet de reconnaître sa personnalité constante et caractéristique pour une espèce animale.

5° La perfusion du foie avec le sang défibriné permet de supposer que le foie est également capable de produire de la lipase et de la déverser dans le sang circulant.

\*  
\* \*

Le rôle démontré du foie dans la transformation et dans la préparation des lipases, nous a incités à reprendre le dosage de la lipase sérique au cours des maladies du foie.

## CHAPITRE IV

# VARIATION DE LA LIPASE SÉRIQUE DANS LES MALADIES DU FOIE

### 1° CIRRHOSES HÉPATIQUES

Nous avons examiné 21 cas de cirrloses hépatiques.

1° M. M... Cirrhose hypertrophique avec ascite et subictère léger. Temps de saignement normal. Signe du lacet négatif. L'amaigrissement est peu marqué.

Galactosurie provoquée :

|    |      |           |       |
|----|------|-----------|-------|
| 1° | 210  | 25 %      | 5,250 |
| 2° | 54   | 20 %      | 1,104 |
| 3° | 250  | 2 %       | 0,447 |
| 4° | 1550 | pas trace |       |

---

Total : 6,801

Réaction de Hymans van den Bergh : directe, retardée, 2,04.

Rose bengale : 5,2.

*Lipases sériques :*

Le 14 décembre : Lipase totale : 14.

— quininorésistante : 4.

Le 17 décembre : Lipase totale : 12.

— quininorésistante : 8.

2° M. L... Cirrhose éthylique chez un homme de 59 ans. Ascite; pas de splénomégalie; ni sucre, ni albumine dans les urines.

Galactosurie provoquée :

|    |     |        |       |
|----|-----|--------|-------|
| 1° | 74  | 65,8 % | 4,109 |
| 2° | 42  | 25 %   | 1,050 |
| 3° | 84  | 4 %    | 0,336 |
| 4° | 133 | 3,5 %  | 0,469 |

---

333

---

Total : 6,964

Indice biliaire plasmatique : 5,75.

Rose bengale : 13.

*Lipases totales* : 14.

3° Mme Ch... Cirrhose hypertrophique avec splénomégalie et polynévrite des membres inférieurs chez une femme de 57 ans. Urines normales.

Indice biliaire plasmatique : 2.

Rose bengale : 5,5.

Galactosurie provoquée :

|    |      |           |       |
|----|------|-----------|-------|
| 1° | 74   | 8,2 %     | 0,606 |
| 2° | 88   | 1,4 %     | 0,052 |
| 3° | 66   | 2 %       | 0,132 |
| 4° | 1175 | pas trace |       |

---

1403

---

0,790

*Lipases totales* : 30.

4° Mme L..., cirrhose éthylique avec granulie pulmonaire chez une femme de 36 ans ; splénomégalie, pas d'œdème ; urines normales.

Galactosurie provoquée :

|    |     |        |       |
|----|-----|--------|-------|
| 1° | 20  | 7,06 % | 0,152 |
| 2° | 19  | 4,09 % | 0,093 |
| 3° | 55  | 2,06 % | 0,143 |
| 4° | 148 | 2,06 % | 0,384 |

---

242

---

0,772

Indice biliaire plasmatique : 3,73.

Rose bengale : 6.

Lipases totales 21.

Lipases quininorésistantes : 2.

5° M. Ch..., hépatite scléreuse en pleine insuffisance hépatique, avec ascite, gros foie, œdème des membres inférieurs remontant aux lombes et à la paroi abdominale dans son tiers inférieur. Curieux état de somnolence prolongée pendant cinq semaines, sans symptômes méningés. La moitié supérieure du corps est déshydratée, les téguments sont secs et gardent le pli ; hypotonie des globes oculaires. Dans les urines, ni sucre, ni albumine, mais on constate, par période, des traces d'acétone et d'acide diacétique. Pas d'azotémie.

Galactosurie provoquée :

Le 9 décembre.

|       |     |           |       |
|-------|-----|-----------|-------|
| 1°    | 92  | 12,55 %   | 1,154 |
| 2°    | 90  | 9,9 %     | 0,810 |
| 3°    | 128 | 1,76 %    | 0,225 |
| 4°    | 650 | pas trace |       |
| <hr/> |     |           |       |
|       | 960 |           | 2,189 |

Le 21 décembre.

|    |     |           |       |
|----|-----|-----------|-------|
| 1° | 135 | 1,45 %    | 0,196 |
| 2° | 160 | 9,9 %     | 1,580 |
| 3° | 60  | 1,65 %    | 0,099 |
| 4° | 300 | pas trace |       |
|    | 655 |           | 1,875 |

Indice biliaire plasmatique (24 déc.) : 4,56.

Rose bengale (24 déc.) : 11,1.

*Lipases sériques :*

Lipase totale : le 17 décembre : 12.

le 18 décembre : 14.

le 20 décembre : 10.

Lipase quininorésistante : le 20 décembre : 5

le 28 janvier : 5

Lipase atoxylorésistante : le 28 janvier : 3.

6° M. J..., hépatite scléreuse en pleine insuffisance hépatique chez un sujet de 59 ans ; ascite légère ; circulation collatérale marquée, petit foie, grosse rate. Déshydratation tissulaire manifeste ; pas d'œdème des membres inférieurs. Profond état de somnolence prolongée sans symptômes méningés, courtes périodes de lucidité avec mouvements spontanés effectués facilement.

Temps de saignement et de coagulation normaux.

Signe de lacet négatif.

Pas d'acétone dans les urines qui ne contiennent ni sucre, ni albumine.

Pas d'azotémie.

Indice biliaire plasmatique : 6,2.

Rose bengale : 11,9.

Galactosurie provoquée :

|       |     |       |   |       |
|-------|-----|-------|---|-------|
| 1°    | 36  | 25    | ‰ | 0,900 |
| 2°    | 31  | 37,5  | ‰ | 1,162 |
| 3°    | 65  | 12,45 | ‰ | 0,808 |
| 4°    | 250 | 2,35  | ‰ | 0,587 |
| <hr/> |     |       |   |       |
|       | 382 |       |   | 3,457 |

Albumines du sérum :

|                               |        |
|-------------------------------|--------|
| Indice réfractométrique ..... | 1,3520 |
| Albumines totales .....       | 88     |
| Rapport S/G .....             | 0,30   |
| Sérine .....                  | 20 ‰   |
| Globuline .....               | 68 ‰   |

*Lipases sériques :*

Lipases totales : 12.

Lipases quininorésistantes : 8.

7° M. F..., 52 ans. Cirrhose de Laënnec avec ascite ; poussée d'ictère. L'association avec un processus tuberculeux peut être discutée en raison d'une fièvre légère, d'un frottement péricardique sans lésion valvulaire et d'un amaigrissement manifeste. Il existe un léger épanchement pleural à prédominance polynucléaire.

Galactosurie provoquée :

|       |     |      |   |       |
|-------|-----|------|---|-------|
| 1°    | 44  | 24,7 | ‰ | 1,086 |
| 2°    | 31  | 16,5 | ‰ | 0,511 |
| 3°    | 180 | 8,99 | ‰ | 2,018 |
| 4°    | 98  | 4,50 | ‰ | 0,441 |
| <hr/> |     |      |   |       |
|       | 353 |      |   | 4,056 |

Indice biliaire plasmatique : 6,6.

Rose bengale : 12,3.

*Lipases sériques :*

|                            |   |
|----------------------------|---|
| Lipases totales .....      | 7 |
| — quiniorésistantes ....   | 1 |
| — atoxylorésistantes ..... | 2 |

8° M. G..., 50 ans. Cirrhose bronzée. Mélanodermie légère, bacillose du sommet droit, présence de bacilles de Koch dans les crachats. Bon état général.

Galactosurie provoquée :

|       |      |       |   |        |
|-------|------|-------|---|--------|
| 1°    | 120  | 19,8  | ‰ | 2,376  |
| 2°    | 108  | 12,37 | ‰ | 1,335  |
| 3°    | 230  | 9     | ‰ | 2,070  |
| 4°    | 1550 | 2,75  | ‰ | 4,262  |
| <hr/> |      |       |   |        |
|       | 2008 |       |   | 10,043 |

*Lipases sériques :*

|                           |    |
|---------------------------|----|
| Lipases totales .....     | 31 |
| — quiniorésistantes ..... | 6  |

9° Mme M..., 33 ans. Ictère grave. Episode terminal d'une cirrhose éthylique hypertrophique. Le dosage de la lipase sérique a été fait la veille de la mort. La vérification a montré un foie de 2.200 grammes en dégénérescence graisseuse totale.

*Lipases sériques :*

|                            |    |
|----------------------------|----|
| Lipases totales .....      | 19 |
| — quiniorésistantes .....  | 9  |
| — atoxylorésistantes ..... | 5  |

10° M. R..., 32 ans. Diabète bronzé, mélanodermie légère ; pigmentation du voile du palais ; glycosurie abondante ; pas d'acétone actuellement dans les urines. Gros amaigrissement avec déshydratation, mais sans hypotonie des globes oculaires.

Indice biliaire plasmatique : 3,12.

*Lipases sériques :*

|                            |    |
|----------------------------|----|
| Lipases totales .....      | 20 |
| — quininorésistantes ..... | 5  |
| — atoxylorésistantes ..... | 6  |

11° M. R..., 48 ans. Cirrhose anascitique hypertrophique avec diabète apparu depuis 3 ans. B W. négatif ; la malade vient nous voir en excellente santé sans ascite et avec un gros foie. Douleurs dans les jambes.

Glycémie : 2 gr. 40.

Urée sanguine : 0,28.

Tension artérielle : 17/10 Vaquez.

Indice biliaire plasmatique : 3,12.

Rose bengale : 2,5.

*Lipases sériques :*

|                             |    |
|-----------------------------|----|
| Lipases totales .....       | 28 |
| — quininorésistantes . .... | 3  |
| — atoxylorésistantes .....  | 8  |

12° M. G... Cirrhose hypertrophique avec pigmentation cutanée et muqueuse sans circulation collatérale, sans ascite, sans glycosurie. Etat général assez bon. Tension artérielle : 17/7 Vaquez.

Galactosurie provoquée :

|    |       |           |       |
|----|-------|-----------|-------|
| 1° | 130   | 6,6 ‰     | 0,858 |
| 2° | 90    | 4,18 ‰    | 0,376 |
| 3° | 275   | pas trace |       |
| 4° | 385   | pas trace |       |
|    | <hr/> |           | <hr/> |
|    | 880   |           | 1,234 |

Indice biliaire plasmatique : 7,18.

Rose bengale : 6,4.

Hymans van den Bergh : réaction directe : 4,42.

Polypeptides : 0,25.

Indice de clivage : 0,092.

Réserve alcaline : 68,7.

Chlore globulaire : 2,28.

Chlore plasmatique : 3,73.

Rapport : 0,61.

*Lipases sériques :*

|                            |    |
|----------------------------|----|
| Lipases totales .....      | 12 |
| — quinorésistantes .....   | 6  |
| — atoxylorésistantes ..... | 2  |

13° M. B... Cirrhose de Laënnec avec ascite à répétition sans amaigrissement notable.

Indice biliaire plasmatique : 4,2.

Rose bengale : 12,5.

Galactosurie provoquée :

|       |     |        |       |
|-------|-----|--------|-------|
| 1°    | 110 | 7,06 ‰ | 0,776 |
| 2°    | 35  | 5,5 ‰  | 0,192 |
| 3°    | 75  | 3,3 ‰  | 0,221 |
| 4°    | 190 | 2,3 ‰  | 0,437 |
| <hr/> |     |        |       |
|       | 410 |        | 1,652 |

Réserve alcaline : 47,2.

Chlore globulaire : 1,99

Chlore plasmatique : 2,48.

Rapport : 0,57.

*Lipases sériques :*

|                            |   |
|----------------------------|---|
| Lipases totales .....      | 8 |
| — quinorésistantes .....   | 3 |
| — atoxylorésistantes ..... | 2 |

14° Mme V... Cirrhose de Laënnec avec ictère ; ascite ; méiopraxie capillaire avec taches vasculaires extrêmement nettes. Amaigrissement peu notable.

Indice biliaire plasmatique 10,2.

Rose bengale : 7,5.

Galactosurie provoquée :

|       |     |         |       |
|-------|-----|---------|-------|
| 1°    | 27  | 14,96 ‰ | 0,403 |
| 2°    | 30  | 6,16 ‰  | 0,171 |
| 3°    | 8   |         |       |
| 4°    | 145 |         |       |
| <hr/> |     |         |       |
|       | 210 |         | 0,574 |

Réserve alcaline : 44,3.

Chlore globulaire : 1,70.

Chlore plasmatique : 3,34.

Rapport : 0,51.

*Lipases sériques :*

|                            |    |
|----------------------------|----|
| Lipases totales .....      | 13 |
| — quiniorésistantes .....  | 7  |
| — atoxylorésistantes ..... | 3  |

15° M. R..., Cirrhose de Laënnec avec ascite à répétition. Amaigrissement très marqué, avec déshydratation nette des téguments. Hématurie sans bacilles de Koch dans les urines.

Méïopragie capillaire. B. W. positif.

Rose bengale : 5,8.

Galactosurie provoquée :

|       |     |        |       |
|-------|-----|--------|-------|
| 1°    | 75  | 7,06 ‰ | 0,515 |
| 2°    | 60  | 1,77 % | 0,106 |
| 3°    | 185 |        |       |
| 4°    | 320 |        |       |
| <hr/> |     |        |       |
|       | 638 |        | 0,621 |

*Lipases sériques :*

|                            |    |
|----------------------------|----|
| Lipases totales .....      | 17 |
| — quiniorésistantes .....  | 5  |
| — atoxylorésistantes ..... | 4  |

16° M. C... Cirrhose de Laënnec avec ascite chez un sujet atteint de tuberculose pulmonaire et de diabète simple.

Le diagnostic de péritonite bacillaire a été discuté. Amaigrissement notable. Lymphangite érysipéloïde de la cuisse droite. Glycosurie avec traces d'acétone et d'acide diacétique.

Indice biliaire plasmatique : 2,5.

Rose bengale : 6,4.

Galactosurie provoquée.

|       |     |        |       |
|-------|-----|--------|-------|
| 1°    | 36  | 5,55 ‰ | 0,199 |
| 2°    | 37  | 5,88 ‰ | 0,217 |
| 3°    | 24  | 2,86 ‰ | 0,068 |
| 4°    | 100 |        |       |
| <hr/> |     |        |       |
|       | 197 |        | 0,484 |

*Lipases sériques :*

|                            |    |
|----------------------------|----|
| Lipases totales .....      | 10 |
| — quiniorésistantes .....  | 8  |
| — atoxylorésistantes ..... | 5  |

17° M. N... Cirrhose de Laënnec avec ascite, amaigrissement considérable chez un sujet de 56 ans. Liquide d'ascite : présence de sang et de lymphocytes, pas de germes visibles, albumine : 15 gr.

Indice biliaire plasmatique : 9,5.

Rose bengale : 7,5.

Urée sanguine : 0,32.

Galactosurie provoquée :

|       |     |         |       |
|-------|-----|---------|-------|
| 1°    | 78  | 4,45 ‰  | 0,347 |
| 2°    | 48  | 5,62 ‰  | 0,269 |
| 3°    | 140 | 10,75 ‰ | 1,505 |
| 4°    | 563 | 5,55 ‰  | 3,245 |
| <hr/> |     |         |       |
|       | 729 |         | 5,245 |

*Lipases sériques :*

|                            |    |
|----------------------------|----|
| Lipases totales .....      | 16 |
| — quiniorésistantes .....  | 5  |
| — atoxylorésistantes ..... | 2  |

18° M. W..., âgé de 78 ans. Cirrhose hépatique ; amaigrissement considérable ; ascite. Après la ponction de l'ascite, l'examen de l'abdomen révèle un petit foie ; la rate n'est pas palpable. Liquide d'ascite : présence de lymphocytes et de quelques cellules endothéliales, pas de germes visibles, albumine : 15 gr.

Indice biliaire plasmatique : 1,5.  
Rose bengale : 4,9.  
Albuminurie totale : 50,80.  
Sérine : 22, globuline : 28, rapport : 0,80.  
Urée sanguine : 0,42.  
Réserve alcaline : 71.  
Chlore globulaire : 1,77.  
Chlore plasmatique : 3,37 (Rapport : 0,53).

*Lipases sériques :*

Lipases totales ..... 20  
— quininorésistantes ..... 4

A l'autopsie : ascite considérable, petit foie peu cirrhotique, petite rate congestionnée, petits reins blancs atrophiques, gros ventricule gauche avec mitrale sclérosée, sclérose nette au niveau des coronaires, aorte athéromateuse. Polysclérose artérielle.

19° Mme Gui... Cirrhose hépatique de Laënnec avec ascite à répétition en pleine période d'insuffisance hépatique.

Indice biliaire plasmatique : 5,7.  
Rose bengale : 12,75.  
Réserve alcaline : 68,7.  
Chlore globulaire : 2,28.  
Chlore plasmatique : 3,73 (Rapport : 0,61).

Galactosurie provoquée :

|    |     |        |       |
|----|-----|--------|-------|
| 1° | 43  | 1,07 ‰ | 0,200 |
| 2° | 25  | 6,20 ‰ | 0,155 |
| 3° | 60  | 4,07 ‰ | 0,244 |
| 4° | 120 | 2,24 ‰ | 0,158 |
|    | 248 |        | 0,757 |

*Lipases sériques :*

Lipases totales ..... 6  
— quininorésistantes ..... 6

20° M. B... Cirrhose de Hanot; gros foie, grosse rate sans ascite, sans circulation collatérale. Etat général assez bon. Le malade se présente au service pour un examen de contrôle.

Indice biliaire plasmatique : 3,4.  
Rose bengale : 3,12.

Galactosurie provoquée :

|    |     |         |       |
|----|-----|---------|-------|
| 1° | 54  | 10,10 ‰ | 0,540 |
| 2° | 47  | 3,20 ‰  | 0,150 |
| 3° | 130 | 1,98 ‰  | 0,237 |
| 4° | 725 | traces  |       |
|    | 956 |         | 0,927 |

21° Mme P..., âgée de 37 ans. Syndrome ictéro-ascitique post-traumatique. A la suite d'une chute dans un escalier, un ictère se déclare avec état confusionnel. Le 12 juillet 1934: température 39°. Ascite. L'état de la malade s'améliore d'abord, l'ictère diminue, la température redevient normale. Peu après, l'ictère recommence, la température tombe au-dessous de la normale et la malade meurt le 29 juillet 1934.

Le 21 juillet :

Indice biliaire plasmatique : 13,3.

Hymans van den Bergh : directe, immédiate 150 mgr ‰.

Rose bengale : 17,5.

Galactosurie provoquée :

|    |     |         |       |
|----|-----|---------|-------|
| 1° | 60  | 22,72 ‰ | 1,363 |
| 2° | 76  | 37,87 ‰ | 2,347 |
| 3° | 62  | 9,15 ‰  | 0,589 |
| 4° | 526 | 1,82 ‰  | 0,957 |
|    | 704 |         |       |

Indice de réfraction du sérum : 1,3496.

Albumines totaux du sérum : 79.

Sérine : 27 ; globuline : 52 ; rapport : 0,50.

*Lipases sériques :*

|                            |    |
|----------------------------|----|
| Lipases totales .....      | 18 |
| — quininorésistantes ..... | 6  |

Pour rendre plus évidente la variation de la lipase sérique au cours de la cirrhose hépatique, nous réunirons nos observations dans un tableau.

Dans ce tableau, le rose bengale est + entre 2 et 4, ++ entre 4 à 8, +++ au-dessus de 8. Cette épreuve a été pratiquée comme le préconisait M. le Professeur Noël FIES-SINGER.

| N° | Diagnostic                                               | Galactosurie provoquée | Rose bengale | Indice biliaire | Réserve alcaline | Chlore plasm.<br>Chlore glob.<br>rapport | Albumine et globuline sérique rapport | Lipases sériques |           |          |
|----|----------------------------------------------------------|------------------------|--------------|-----------------|------------------|------------------------------------------|---------------------------------------|------------------|-----------|----------|
|    |                                                          |                        |              |                 |                  |                                          |                                       | Totales          | Quinone-R | Acétyl-R |
| 1  | Cirrhose hypertr. avec ascite                            | +++                    | ++           | 5,04            |                  |                                          |                                       | 14<br>12         | 4<br>8    |          |
| 2  | Cirrhose hypertrophique                                  | neg.                   | ++           | 2               |                  |                                          |                                       | 30               |           |          |
| 3  | Cirrhose de Laënnec                                      | +++                    | +++          | 5,75            |                  |                                          |                                       | 14               |           |          |
| 4  | Cirrhose de Laënnec avec granulé pulm.                   | ++                     | ++           | 3,73            |                  |                                          |                                       | 21               | 2         | 3        |
| 5  | Hépatite scléreuse avec insuff. hépat.                   | ++                     | +++          | 11,1            |                  |                                          |                                       | 12<br>14         | 5<br>5    |          |
| 6  | Hépatite scléreuse avec insuff. hépat.                   | +++                    | +++          | 6,2             |                  |                                          | $\frac{20}{68} = 0,30$                | 12               | 8         |          |
| 7  | Cirrhose de Laënnec                                      | +++                    | +++          | 6,6             |                  |                                          |                                       | 7                | 1         | 2        |
| 8  | Cirrhose bronzée, bacillose du sommeil, bon état général |                        |              |                 |                  |                                          |                                       | 31               | 6         |          |
| 9  | Episode terminal d'une cirrhose de Laënnec               |                        |              |                 |                  |                                          |                                       | 19               | 9         | 11       |
| 10 | Diabète bronzé, gros amaigrissement                      |                        | +            | 3,12            |                  |                                          |                                       | 20               | 5         | 5        |
| 11 | Cirrhose hypertroph anasclitique avec diabète            |                        | +            | 3,12            |                  |                                          |                                       | 28               | 3         | 8        |
| 12 | Cirrhose hypertrophique                                  |                        | ++           | 7,18            | 68,7             | $\frac{2,28}{3,73} = 0,61$               |                                       | 12               | 6         | 2        |
| 13 | Cirrhose de Laënnec                                      | ++                     | +++          | 4,2             | 47,2             | $\frac{1,99}{2,48} = 0,57$               |                                       | 8                | 3         | 2        |
| 14 | Cirrhose de Laënnec                                      | +                      | ++           | 10,2            | 44,3             | $\frac{1,70}{3,34} = 0,51$               |                                       | 13               | 7         | 3        |
| 15 | Cirrhose de Laënnec                                      | +                      | ++           | 3,8             |                  |                                          |                                       | 17               | 5         | 4        |
| 16 | Cirrhose de Laënnec                                      | ++                     | ++           | 2,5             |                  |                                          |                                       | 10               | 8         | 6        |
| 17 | Cirrhose de Laënnec avec diabète                         |                        | ++           | 9,5             |                  |                                          |                                       | 16               | 5         | 2        |
| 18 | Cirrhose de Laënnec                                      |                        | ++           | 1,5             | 71               | $\frac{1,77}{3,37} = 0,53$               | $\frac{22}{28} = 0,80$                | 20               | 4         |          |
| 19 | Cirrhose de Laënnec                                      | ++                     | +++          | 5,7             | 68,7             | $\frac{2,28}{3,73} = 0,61$               | $\frac{27}{52} = 0,50$                | 6                | 6         |          |
| 20 | Cirrhose de Hanol                                        | neg.                   | +            | 3,4             |                  |                                          |                                       | 29               | 3         | 3        |
| 21 | Syndrome ictéro-ascitique post-traumatique               | +++                    | +++          | 13,3            |                  |                                          |                                       | 18               | 6         |          |

La galactosurie provoquée est +, si la concentration proximale est élevée avec débit global normal ; ++ si la concentration distale est élevée avec débit global normal ; +++ si la concentration distale est élevée avec débit global élevé (48).

Dans les 21 cas de cirrhoses hépatiques, nous avons pu observer 18 fois un abaissement notable de la lipase sérique (86 % des cas). Dans 3 cas, le taux de la lipase sérique est resté normal.

La quininorésistance a été augmentée dans 13 cas sur 18.

L'atoxylorésistance a été normale dans 7 cas sur 10. Dans 3 cas avec atoxylorésistance augmentée, le malade était diabétique.

L'étude des observations cliniques permet de constater au premier abord que l'abaissement du taux lipasique était indépendant du degré de l'amaigrissement.

L'examen parallèle de la réserve alcaline et des chlores plasmatiques (fait par M. SKLADAL au laboratoire de pathologie expérimentale) prouve qu'il n'y a pas de rapport décelable par nos techniques actuelles entre l'abaissement du taux lipasique et l'équilibre acide-base du sang.

Le taux des albumines sériques (dosé par Mlle Gothié) montre que la modification du rapport sérine-globuline ne semble pas être non plus en rapport avec l'abaissement constaté de la lipase sérique.

*Cet abaissement, observé chez les cirrhotiques, semble évoluer au contraire assez parallèlement avec le degré d'insuffisance hépatique, jugé non seulement par le tableau clinique, mais aussi par les épreuves fonctionnelles au rose bengale et à la galactosurie provoquée.*

En effet, dans les quatre cas, avec un taux normal de lipase sérique, l'insuffisance hépatique était à peine décelable. Il s'agissait de malades momentanément bien por-

tants et se présentant dans le service pour un examen de contrôle.

Dans les autres cas, l'insuffisance hépatique a été évidente cliniquement et biologiquement, d'après les recherches de laboratoire. En effet, dans les 17 cas où nous avons constaté l'abaissement notable de la lipase sérique, la galactosurie provoquée était + 2 fois ; ++ 5 fois ; +++ 5 fois ; dans 2 cas, nous n'avons pas pratiqué l'épreuve ; enfin, dans 3 cas, le malade était diabétique en même temps que cirrhotique. Quant à l'épreuve de rose bengale, nous avons trouvé une réaction + dans 1 cas ; une réaction ++ dans 8 cas ; une réaction +++ dans 7 cas ; dans 1 cas nous n'avons pas pratiqué l'épreuve.

## 2° ICTERES CATARRHAUX BENINS

Dans les ictères catarrhaux ou ictères bénins, nous avons fait les observations suivantes :

1° Mme D... Ictère catarrhal à début pseudo-appendiculaire. Un premier dosage des lipases du sérum est fait le 10 février 1933 après la phase gastro-intestinale aiguë et fébrile, alors que l'ictère s'installe. Urine contenant des pigments en abondance ; peu de prurit, pas de bradycardie. Selles colorées.

Hymans van den Bergh : réaction directe, 11 unités.

Indice biliaire plasmatique : 10,50.

Rose bengale : 19.

Galactosurie provoquée :

|    |     |         |       |
|----|-----|---------|-------|
| 1° | 32  | 35,35 ‰ | 1,13  |
| 2° | 90  | 49,5 ‰  | 0,546 |
| 4° | 244 | 1,9 ‰   | 0,463 |
| 3° | 130 | 4,2 ‰   | 0,546 |
|    | 496 |         | 6,594 |

Sérodiagnostic pour la spirochétose ictérohémorragique : négatif.

*Lipases sériques :*

|                            |    |
|----------------------------|----|
| Lipases totales .....      | 32 |
| — quininorésistantes ..... | 16 |
| — atoxylorésistantes ..... | 7  |

Un deuxième dosage des lipases est fait lors de la régression de l'ictère (27 février 1933) :

|                            |    |
|----------------------------|----|
| Lipases totales .....      | 29 |
| — quininorésistantes ..... | 8  |
| — atoxylorésistantes ..... | 8  |

2° M. D... Ictère des moules chez un sujet de 24 ans, ictère complet ; urée : 0 gr. 20 ; bradycardie.

Hymans van den Bergh : réaction directe, 3 unités 9.

Indice biliaire plasmatique : 5,52.

Rose bengale : 2.

Galactosurie provoquée :

|    |        |      |       |
|----|--------|------|-------|
| 1° | 240    | 1,76 | 0,422 |
| 2° | 300    | 1,98 | 0,544 |
| 3° | indos. |      |       |
| 4° | indos. |      |       |
|    | 1,390  |      | 0,966 |

*Lipases sériques :*

|                            |    |
|----------------------------|----|
| Lipases totales .....      | 25 |
| — quininorésistantes ..... | 9  |

3° M. P... Ictère catarrhal chez un homme de 26 ans. Ictère complet avec bradycardie.

Rose bengale : 3.

*Lipases sériques :*

|                            |    |
|----------------------------|----|
| Lipases totales .....      | 25 |
| — quininorésistantes ..... | 3  |
| — atoxylorésistantes ..... | 5  |

4° Ictère catarrhal chez un sujet de 28 ans.

Indice biliaire plasmatique : 4,85.

Rose bengale : 1,8.

Galactosurie provoquée :

|    |      |           |          |
|----|------|-----------|----------|
| 1° | 80   | 14 ‰      | 1 gr. 12 |
| 2° | 342  | pas trace |          |
| 3° | 788  | —         |          |
| 4° | 380  | —         |          |
|    | 1510 |           |          |

*Lipases sériques :*

|                            |    |
|----------------------------|----|
| Lipases totales .....      | 29 |
| — quiniorésistantes .....  | 2  |
| — atoxylorésistantes ..... | 3  |

5° Mme P... Ictère catarrhal bénin en voie de guérison avec ictère, sans température.

Hymans van den Bergh : directe, 9 unités 56.

Indice biliaire plasmatique : 7,24.

Rose bengale : 2,10.

Galactosurie provoquée :

|    |     |                     |       |
|----|-----|---------------------|-------|
| 1° | 70  | 9,24 %              | 0,646 |
| 2° | 38  | pas assez d'urines. |       |
| 3° | 112 | traces              |       |
| 4° | 478 | —                   |       |
|    | 698 |                     | 0,646 |

*Lipases sériques :*

|                            |    |
|----------------------------|----|
| Lipases totales .....      | 30 |
| — quiniorésistantes .....  | 3  |
| — atoxylorésistantes ..... | 3  |

6° Mme L... Ictère catarrhal bénin, sans température, avec ictère complet, pas de bradycardie.

Rose bengale : 2.

Galactosurie provoquée :

|    |     |         |       |
|----|-----|---------|-------|
| 1° | 253 | 6,54 %  | 1,654 |
| 2° | 56  | 10,26 % | 0,576 |
| 3° | 220 |         |       |
| 4° | 194 |         |       |
|    | 723 |         | 2,230 |

*Lipases sériques :*

|                             |    |
|-----------------------------|----|
| Lipases totales .....       | 30 |
| — quinino-résistantes ..... | 4  |
| — atoxylorésistantes .....  | 3  |

| No | Diagnostic            | Galactosurie provoquée | Rose bengale | Lipases sériques |           |           |
|----|-----------------------|------------------------|--------------|------------------|-----------|-----------|
|    |                       |                        |              | Totales          | Quinino-R | Atolylo-R |
| 1° | Ictère catarrh. bénin | +++                    | +++          | 32               | 16        | 7         |
| 2° | Ictère catarrh. bénin | normale                | normal       | 25               | 9         | 5         |
| 3° | Ictère catarrh. bénin |                        | +            | 25               | 3         | 5         |
| 4° | Ictère catarrh. bénin | normale                | normal       | 29               | 2         | 3         |
| 5° | Ictère catarrh. bénin | normale                | normal       | 30               | 3         | 3         |
| 6° | Ictère catarrh. bénin | normale                | normal       | 30               | 4         | 3         |

Dans ces 6 cas d'ictères catarrhaux bénins, le taux des lipases sériques totales a été toujours normal. La quinino-résistance a été augmentée une fois ; dans ce cas, nous avons également constaté l'augmentation de l'atoxylorésistance.

L'étude des observations cliniques permet d'établir que la lipase sérique a évolué parallèlement avec l'absence d'insuffisance hépatique.

La galactosurie provoquée a donné des chiffres normaux dans 4 cas ; une fois, l'épreuve n'a pas été pratiquée ; dans un cas elle a donné un résultat + + +.

L'épreuve de rose bengale est restée normale dans 4 cas ;

une fois, elle a été faiblement positive (+) ; dans un cas, elle a donné un résultat + + + .

Dans le seul cas où la galactosurie provoquée et le rose bengale ont donné une réaction + + + , l'évolution parfaitement bénigne de la maladie a apporté un argument suffisant pour l'absence d'insuffisance hépatique considérable.

En résumé, nous pouvons dire que dans les ictères catarrhaux bénins, le taux de la lipase sérique s'est montré normal dans 100 pour 100 des cas étudiés.

### 3° CANCERS HEPATIQUES ET CANCERS DE LA TETE DU PANCREAS

Dans les cancers intéressant le foie, nous avons trouvé un abaissement important du taux de la lipase sérique.

1° Mme J... Cancer du foie. Tableau d'insuffisance hépatique marquée. OEdème très léger. Ictère accentué.

Indice biliaire plasmatique : 18,5.

Hymans van den Bergh : directe, 18 unités.

Rose bengale : 7,8.

Galactosurie provoquée :

|    |     |        |       |
|----|-----|--------|-------|
| 1° | 75  | 25,5 ‰ | 2,912 |
| 2° | 110 | 12,5 ‰ | 1,373 |
| 3° | 250 | traces |       |
| 4° | 300 | —      |       |
|    | 715 |        | 4,285 |

*Lipases sériques :*

Lipases totales ..... 9

2° M. D... Cancer du pancréas avec ictère par rétention.

Hymans van den Bergh : directe 15,40 unités.

Indice biliaire plasmatique : 10,2.

Rose bengale : 14,76.

Galactosurie provoquée :

|    |     |        |       |
|----|-----|--------|-------|
| 1° | 125 | 3,3 %  | 4,125 |
| 2° | 100 | 16,5 % | 1,650 |
| 3° | 142 | 2,7    | 0,383 |
| 4° | 362 | 2,2    | 0,796 |
|    | 729 |        | 6,954 |

*Lipases sériques :*

|                            |    |
|----------------------------|----|
| Lipases totales .....      | 19 |
| — quininorésistantes ..... | 6  |
| — atoxylorésistantes ..... | 5  |

3° Mme P... Cancer du foie avec ictère.

Indice biliaire plasmatique : 5,75.

Rose bengale : 7,2.

*Lipases sériques :*

|                            |    |
|----------------------------|----|
| Lipases totales .....      | 21 |
| — quininorésistantes ..... | 14 |

4° M. S... Cancer du pancréas, ayant déterminé un ictère par rétention. Le malade a subi une gastrocholécystostomie: l'ictère a régressé, mais il persiste de la diarrhée avec amaigrissement et une asthénie profonde.

*Lipases sériques :*

|                            |    |
|----------------------------|----|
| Lipases totales .....      | 20 |
| — quininorésistantes ..... | 10 |
| — atoxylorésistantes ..... | 2  |

Dans tous ces cas, nous avons constaté l'abaissement du taux de la lipase sérique totale et l'augmentation du taux de la lipase sérique quininorésistante.

Nous nous sommes demandé si l'abaissement du taux de la lipase sérique est dû dans ces cas à l'insuffisance hépatique ou au cancer. En effet, plusieurs auteurs — M. le Professeur CLERC, N.-J. BAUER, etc. — ont signalé cet abaissement au cours des cancers. Pour cette raison, nous avons pratiqué le dosage de la lipase sérique dans 4 autres cas de cancer, où le foie n'était pas intéressé.

1° M. L... Néoplasie pleuro-pulmonaire. Liquide hémorrhagique à la ponction de la plèvre, pas d'azotémie, état général stationnaire.

*Lipases sériques :*

Lipases totales ..... 27

2° M. M... Sarcome costal occasionnant des douleurs très intenses chez un sujet de 75 ans, pas de fièvre. Bon état général.

*Lipases sériques :*

Lipases totales ..... 31

— atoxylorésistantes ..... 1

— quininorésistantes ..... 5

3° Cancer du poulmon consécutif à un cancer du sein opéré il y a un an ; douleurs névralgiques intenses, mais état général satisfaisant.

*Lipases sériques :*

Lipases totales ..... 29

4° Cancer de la prostate avec névralgie sciatique bilatérale. Bon état général.

*Lipases sériques :*

Lipases totales ..... 29

— atoxylorésistantes ..... 10

— quininorésistantes ..... 2

Donc, dans les cas de cancers où le foie n'est pas touché et où l'état général est encore assez bon, nous n'avons pu constater l'abaissement du taux de la lipase sérique. Au contraire, dans les cancers intéressant le foie, l'abaissement du taux de la lipase sérique a été notable, même si l'état général était relativement bon.

#### 4° CAS DIVERS

Dans deux cas d'insuffisance cardiaque avec gros foie douloureux, nous avons constaté l'abaissement du taux de la lipase sérique.

1° M. F... Maladie mitrale avec gros foie douloureux, œdèmes légers ; pas d'ictère ; pas d'albuminurie, pas de fièvre.

*Lipases sériques :*

|                           |    |
|---------------------------|----|
| Lipases totales .....     | 20 |
| — quiniorésistantes ..... | 6  |

2° M. D..., 80 ans, défaillance cardiaque avec gros foie douloureux, œdèmes des membres inférieurs, oligurie et albuminurie, congestion pulmonaire passive bilatérale.

*Lipases sériques :*

|                            |    |
|----------------------------|----|
| Lipases totales .....      | 18 |
| — atoxylorésistantes ..... | 1  |
| — quiniorésistantes .....  | 3  |

Au contraire, dans un cas de rétrécissement mitral avec troubles du rythme, sans gros foie, nous avons trouvé le taux des lipases sériques normal (lipases totales : 32).

Dans un cas de kyste hydatique du foie, le taux de la lipase sérique n'a pas été modifié.

3° Mme X... Kyste hydatique de la face intérieure du foie, vérifié à l'intervention chirurgicale.

*Lipases sériques :*

|                            |    |
|----------------------------|----|
| Lipases totales .....      | 30 |
| — atoxylorésistantes ..... | 4  |
| — quiniorésistantes .....  | 3  |

## CONCLUSIONS TIRÉES DE NOS OBSERVATIONS CLINIQUES

Au cours de nos études cliniques, nous avons pu observer l'importante variation de la lipase sérique au cours des maladies du foie.

a) Dans 21 cas de cirrhoses hépatiques, nous avons constaté 17 fois l'abaissement du taux de la lipase sérique. Dans ces cas, l'insuffisance hépatique était manifeste. Dans les 4 autres cas, le malade a présenté un bon état de santé au moment de l'examen, avec taux de lipase sérique normal.

b) Dans 6 cas d'ictères catarrhaux bénins, le taux de la lipase sérique a été toujours normal. En même temps, les épreuves biologiques et l'évolution vers une guérison rapide ont prouvé l'absence d'insuffisance hépatique.

c) Dans 4 cas de cancer intéressant le foie (2 cancers du foie et 2 cancers de la tête du pancréas), nous avons toujours constaté l'abaissement du taux de la lipase sérique. Dans 4 autres cas de cancer où le foie n'était pas touché, le taux de la lipase sérique s'est montré normal.

d) Dans 2 cas d'insuffisance cardiaque avec gros foie douloureux, le taux de la lipase sérique a été abaissé. Dans un autre cas de maladie mitrale sans gros foie, nous avons trouvé un taux normal.

e) Dans un cas de kyste hydatique du foie, sans signes d'insuffisance hépatique, le taux de la lipase sérique a été normal.

L'étude approfondie de nos observations nous permet d'établir que *la variation de la lipase sérique au cours des maladies du foie, évolue parallèlement avec le degré de l'insuffisance hépatique.*

*Nos observations cliniques nous apportent l'argument le plus précieux pour le rôle du foie dans la genèse et la variation pathologique de la lipase sérique.*

Cette constatation nous permet d'interpréter certaines variations de la lipase sérique, que nous n'avons pu expliquer au début de nos expériences : pourquoi par exemple la lipase sérique reste à un taux normal dans un cas de cancer (cancer du poumon consécutif à un cancer du sein) et s'abaisse dans un autre (cancer du foie) ; pourquoi son taux est normal dans une insuffisance cardiaque (pas d'œdème, mais gros foie douloureux) et abaissé dans une autre (pas d'œdème, pas de gros foie).

Ayant établi par les recherches expérimentales et par les études cliniques le rapport entre la lipase sérique et le foie, nous abordons maintenant le problème du rôle physiologique de la lipase sérique.



## CHAPITRE V

# ESSAIS POUR EXPLIQUER LE ROLE PHYSIOLOGIQUE DE LA LIPASE SÉRIQUE

Selon les données des recherches sur ce ferment plusieurs hypothèses sont à envisager.

1° Tout d'abord, on peut se demander, si la lipase sérique joue un rôle dans le métabolisme des graisses. HANRIOT, dans ses premiers travaux sur ce ferment, suppose qu'il est capable de dédoubler les graisses neutres. Mais les recherches expérimentales d'ARTHUS ont bientôt démontré l'inexactitude de cette notion. Le ferment ne dédouble que les éthers des acides gras simples à poids moléculaire relativement faible. M. le Professeur CLERC établit dans sa thèse, que le taux de la lipase sérique est entièrement indépendant de l'état de nutrition et que les repas sont également sans influence. Au cours de nos recherches, nous avons fait les mêmes constatations. L'abaissement du taux lipasique était indépendant de l'amaigrissement. Chez le malade N° 12, parmi nos cirrhotiques, par exemple, le taux de lipase est 12 malgré le bon état relatif de sa nutrition, tandis que chez M. W... (N° 18, dans la même série) l'amaigrissement est extrême et le taux de la lipase sérique atteint 20.

Chez un sujet atteint de maladie d'Addison, le régime très

riche en graisse a déterminé une lipémie telle, que le sérum de ce malade est devenu lactescent. Malgré cela, le dosage de la lipase sérique a donné exactement le même chiffre qu'avant le régime.

L'indépendance du pouvoir lipasique du sérum et de l'amaigrissement nous a été rendue plus évidente encore par les études parallèles du métabolisme de base et de la variation du taux lipasique du sérum.

a) Mme L... Basedow typique. 22 kilos d'amaigrissement en quelques mois. Tachycardie. Tremblement des mains.

Lipases totales ..... 32  
Métabolisme de base..... +110 %

b) Mme J... Basedow typique avec gros amaigrissement, goître, tremblement, tachycardie.

Lipases totales ..... 28  
Métabolisme de base..... + 35 %

c) Sœur A... Amaigrissement considérable, transsudation profuse, trémulation, goître.

Lipases totales ..... 31  
Métabolisme de base.... + 51,7 %

d) Mlle J... Amaigrissement notable avec tremblement et tachycardie.

Lipases totales ..... 31  
Métabolisme de base.... + 27,6 ‰

e) Mme C... Myxœdème. Visage bouffi. Lenteur psychomotrice. Sécheresse de la peau.

Lipases sériques ..... 30  
Métabolisme de base.... — 32 %

Comme nous le voyons, malgré la modification importante du métabolisme de base, le taux de la lipase sérique est normal chez ces sujets.

De toutes ces constatations, nous pouvons conclure que

le ferment ne joue aucun rôle décelable dans le métabolisme des graisses.

2° La lipase sérique intervient-elle dans la régulation du  $P_{\text{H}}$  sanguin ?

Mme GRUZEWSKA (49) admet cette possibilité. Au cours de ses recherches, cet auteur établit que l'acide butyrique provenant de la monobutyryne sous l'action de la lipase sérique, est en partie absorbé par les protéines sériques. En étudiant ce phénomène d'absorption, l'auteur arrive aux conclusions suivantes :

a) L'absorption de l'acide s'affaiblit au fur et à mesure que la concentration moléculaire de l'acide augmente.

b) Quand la concentration moléculaire de la solution d'acide change, un nouvel équilibre s'établit entre l'acide, corps absorbé, et les protéines, corps absorbants.

c) Ce nouvel équilibre, établi pour chaque augmentation de la concentration moléculaire de l'acide, se traduit aussi par l'abaissement de la valeur réelle de l'acide absorbé en milligrammes.

d) L'absorption de l'acide est un phénomène réversible.

e) Il n'y a aucun rapport entre le pouvoir absorbant de sérum et sa teneur en protéines. Il est probable, que l'état de dispersion des protéines sériques joue un grand rôle dans le phénomène.

Toutes ces constatations permettraient de supposer, d'après Mme GRUZEWSKA, que la lipase sérique contribue au maintien de la concentration ionique normale du milieu sanguin.

Guidés par ces notions, nous avons tenu à étudier le taux de la lipase sérique parallèlement avec l'équilibre acide-base du sérum. (Les dosages de RA et de chlore sont empruntés aux analyses du Docteur SKLADAL, faites dans le service du

Professeur FIESSINGER et dont l'ensemble sera publié plus tard.)

1° Cirrhose hypertrophique :

|                          |      |
|--------------------------|------|
| Lipases sériques.....    | 12   |
| Réserve alcaline.....    | 68,7 |
| Chlore globulaire .....  | 2,28 |
| Chlore plasmatique ..... | 3,73 |
| Rapport .....            | 0,61 |

2° Cirrhose de Laënnec :

|                          |      |
|--------------------------|------|
| Lipases sériques.....    | 8    |
| Réserve alcaline.....    | 47,2 |
| Chlore globulaire .....  | 1,99 |
| Chlore plasmatique ..... | 2,48 |
| Rapport .....            | 0,57 |

3° Cirrhose de Laënnec :

|                          |      |
|--------------------------|------|
| Lipases sériques.....    | 13   |
| Réserve alcaline.....    | 44,3 |
| Chlore globulaire .....  | 1,70 |
| Chlore plasmatique ..... | 3,34 |
| Rapport .....            | 0,51 |

4° Cirrhose de Laënnec :

|                          |      |
|--------------------------|------|
| Lipases sériques.....    | 20   |
| Réserve alcaline.....    | 71   |
| Chlore globulaire .....  | 1,77 |
| Chlore plasmatique ..... | 3,37 |
| Rapport .....            | 0,53 |

5° Cirrhose de Laënnec :

|                          |      |
|--------------------------|------|
| Lipases sériques.....    | 6    |
| Réserve alcaline.....    | 68,7 |
| Chlore globulaire .....  | 2,28 |
| Chlore plasmatique ..... | 3,73 |
| Rapport .....            | 0,61 |

6° Néphrite lipoïdique :

|                          |      |
|--------------------------|------|
| Lipases sériques.....    | 30   |
| Réserve alcaline.....    | 60,5 |
| Chlore globulaire .....  | 1,80 |
| Chlore plasmatique ..... | 3,76 |
| Rapport .....            | 0,48 |

De ces expériences, on peut conclure à l'absence totale d'un parallélisme entre le taux de la lipase sérique, d'une part, et la réserve alcaline et le chlore globulaire, d'autre part. On doit donc considérer comme peu probable que la lipase sérique joue un rôle dans le maintien de l'équilibre acide-base du sang.

3° Nous nous sommes demandé, avec Mlle GOTHÉ, si la lipase sérique n'intervient pas dans la transformation des graisses protéiques du sérum.

En effet, GYOTOKU et FERASHIMA (50) ont constaté que la lipase sérique est liée presque entièrement aux protéines sériques. Ces auteurs ont également démontré que la sérine et la globuline jouent un rôle identique à ce point de vue. D'autre part, les expériences de Mme GRUZEWSKA, que nous avons relatées plus haut, montrent également l'importance des protéines dans l'action des lipases sériques.

Les résultats de nos expériences faites avec Mlle GOTHÉ, ne sont pas en faveur de cette hypothèse.

Voici les chiffres trouvés :

| N° | Diagnostic                                          | Lipases<br>sériques | Lipides<br>protéiques<br>du sérum |
|----|-----------------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------|
| 1  | Diabète .....                                       | 20                  | 8,4 ‰                             |
| 2  | Maladie d'Addison .....                             | 29                  | 6,7 ‰                             |
| 3  | Maladie de Basedow.....                             | 31                  | 5,6 ‰                             |
| 4  | Amylose rénale chez un ancien<br>syphilitique ..... | 22                  | 9 ‰                               |
| 5  | Sujet normal.....                                   | 35                  | 6,4 ‰                             |
| 6  | Ictère chronique par rétention..                    | 21                  | 13,6 ‰                            |
| 7  | Néphrite chronique.....                             | 23                  | 7,3 ‰                             |
| 8  | Goitre non basedowifié.....                         | 35                  | 10,8 ‰                            |
| 9  | Cirrhose hépatique .....                            | 13                  | 5,8 ‰                             |
| 10 | Myxœdème .....                                      | 30                  | 15 ‰                              |

Comme ces chiffres le démontrent, il n'existe aucun rapport entre le taux de la lipase sérique et celui des lipides protéiques. L'augmentation du taux des lipides protéiques peut accompagner un chiffre normal, augmenté ou abaissé de la lipase sérique.

4° Devant la nécessité d'abandonner les théories précédentes sur le rôle physiologique de la lipase sérique, nous nous sommes demandé avec M. le Professeur Noël FRIESSINGER, si ce ferment n'influence pas la perméabilité des membranes vivantes.

En effet, la lipase sérique, mise en présence d'un éther gras dédoublable par ce ferment, est capable de diminuer la tension superficielle. D'autre part, par libération d'un acide, la lipase sérique pourrait modifier l'état du

milieu chimique sur un côté de la membrane. Or, comme on le sait, la physiologie moderne attribue un rôle de première importance à la modification de la tension superficielle et du changement de la charge électrique des membranes vivantes dans les phénomènes de la traversée. Ainsi, il nous a paru justifié de rechercher si la variation de la teneur du sérum en lipase peut modifier la perméabilité des membranes vivantes.

Nous avons pratiqué nos expériences de la manière suivante :

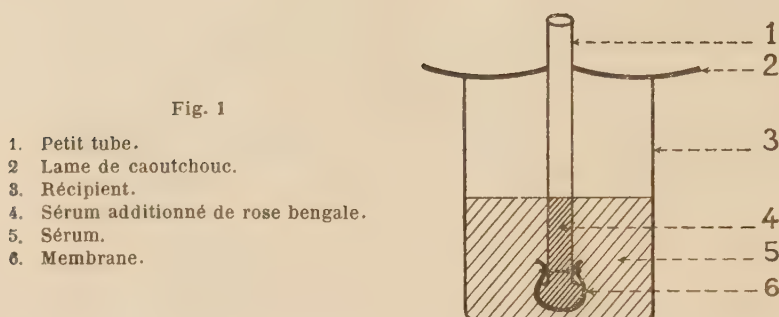
Nous avons choisi, comme membrane, le mésentère de la grenouille, du lapin, du cobaye et du chien, que nous avons enlevé aussi vite que possible après la mort de l'animal.

A l'aide d'un fil fin, nous avons attaché le mésentère à l'extrémité inférieure d'un petit tube de verre d'un diamètre de 5 mm. et d'une hauteur de 5 cm. Chaque tube muni de membrane, a été immédiatement placé dans le sérum salé isotonique afin que la membrane reste vivante.

Ceci fait, nous avons versé dans un petit récipient en verre d'un diamètre de 2 cm. et d'une hauteur de 4 cm., 3 cc. de sérum à examiner. Puis, le petit tube muni de la membrane à sa partie intérieure, a été submergé dans le sérum de telle façon que la membrane ne touche pas le fond du récipient, ce qui a été réalisé à l'aide d'une petite lame de caoutchouc percée d'un trou au milieu et fixée à la partie supérieure du petit tube de verre.

Ce petit tube étant placé dans le sérum, nous l'avons rempli, jusqu'au niveau du sérum dans le récipient, du même sérum additionné d'une goutte de solution de rose bengale à 0 mgr. 02 par centimètre cube.

Les dispositifs de l'expérience sont représentés par la figure suivante :



Nous avons recherché pendant une heure, s'il y a passage du colorant à travers la membrane et si ce passage est influencé par la teneur du sérum en lipase.

Nos constatations expérimentales ont été les suivantes :

### *Première expérience.*

Membrane : mésentère de la grenouille.

Deux récipients sont installés.

Le premier récipient contient le sérum d'un sujet normal (lipase 30).

Le deuxième récipient contient le sérum d'un cirrhotique (lipase 12).

Une heure après, nous constatons :

Dans le premier récipient, une forte coloration du sérum (rose bengale : 8).

Dans le deuxième récipient, une coloration à peine décelable du sérum (rose bengale : 2,5).

Donc, forte traversée du colorant à travers la membrane quand il s'agit d'un sérum normal ; très faible traversée quand il s'agit d'un sérum pauvre en lipase.

*Deuxième expérience.*

Membrane : mésentère du lapin.

Quatre récipients sont installés.

Le premier contient le sérum d'un sujet normal (lipase : 29).

Le deuxième contient le même sérum préalablement inhibé dans son pouvoir lipasique par la quinine.

Le troisième contient le sérum d'un cirrhotique (lipase : 9).

Le quatrième contient le sérum d'un autre cirrhotique (lipase : 11).

Une heure après nous constatons :

Dans le premier récipient, une faible coloration (rose bengale : 5).

Dans le deuxième, une forte coloration (rose bengale: 10).

Dans le troisième, une faible coloration (rose bengale: 4).

Dans le quatrième, l'absence totale de coloration.

Donc, traversée du colorant à peu près identique quand il s'agit d'un sérum normal et d'un sérum cirrhotique (lipase : 9). Pas de traversée en présence du sérum d'un autre cirrhotique (lipase: 11). Forte traversée quand le sérum est additionné de la quinine, ce que nous expliquons par l'effet toxique de la quinine sur la membrane.

*Troisième expérience.*

Membrane : mésentère du lapin.

Quatre récipients sont installés.

Le premier contient du sérum normal (lipase: 30).

Le deuxième contient du sérum normal préalablement inhibé par la quinine.

Le troisième contient du sérum d'un cirrhotique (lipase: 10).

Le quatrième contient du sérum d'un autre cirrhotique (lipase: 8).

Une heure après :

Dans le premier récipient, forte coloration (rose bengale : 8).

Dans le deuxième, forte coloration (rose bengale : 9).

Dans le troisième, absence de coloration.

Dans le quatrième, absence de coloration.

Donc, passage du colorant à travers la membrane, quand il s'agit du sérum normal (riche en lipase) ; absence de passage, quand il s'agit du sérum cirrhotique (pauvre en lipase). Quand l'action lipolytique est préalablement inhibée par la quinine, le passage se produit d'une façon très nette, comme dans la deuxième expérience, probablement à cause de l'effet toxique de la quinine sur la membrane.

#### *Quatrième expérience.*

Membrane : mésentère du cobaye.

Deux récipients sont installés.

Le premier contient le sérum d'un sujet normal (lipase : 27).

Le deuxième contient le sérum d'un cirrhotique (lipase : 14).

Une heure après :

Dans le premier récipient, forte coloration (rose bengale : 8).

Dans le deuxième, faible coloration (rose bengale : 4).

Donc, le passage du colorant est plus faible quand il s'agit d'un sérum pauvre en lipase.

*Cinquième expérience.*

Membrane : mésentère du chien.

Quatre tubes sont installés.

Le premier et le deuxième contiennent le sérum d'un sujet atteint de maladie de Basedow de moyen degré avec métabolisme de base + 36 % (lipase : 28).

Le troisième et le quatrième contiennent le sérum d'un cirrhotique (lipase : 13).

Une heure après :

On constate qu'il n'y a de passage du colorant à travers la membrane dans aucun récipient.

*Sixième expérience.*

Membrane : mésentère de grenouille.

Quatre récipients sont installés.

Le premier et le deuxième contiennent le sérum d'un sujet normal (lipase : 30).

Le troisième et le quatrième contiennent le sérum d'un sujet atteint d'un syndrome ictéro-ascitique posttraumatique (lipase : 18).

Une heure après, on constate :

Dans le premier récipient, une forte coloration (rose bengale : 8).

Dans le deuxième, une forte coloration (rose bengale : 7).

Dans le troisième, une coloration faible (rose bengale : 4).

Dans le quatrième, une coloration faible (rose bengale : 4).

Donc, le passage du colorant est plus intense quand il s'agit d'un sérum normal.

Pour résumer ces résultats, on peut dresser le tableau suivant :

| Qualité du sérum             | Nombre d'expériences | Pas de passage | Faible passage jusqu'à rose bengale 5 | Fort passage sér. au-dessus rose bengale 5 |
|------------------------------|----------------------|----------------|---------------------------------------|--------------------------------------------|
| Sérum normal ..              | 8                    | 2              | 1                                     | 5                                          |
| Sérum pauvre en lipase ..... | 10                   | 5              | 5                                     | »                                          |

Est-on en droit d'affirmer que la teneur du sérum en lipase influence réellement la perméabilité des membranes vivantes ? Nous ne croyons pas le nombre de nos expériences suffisant, ni leurs résultats assez convaincants pour tirer une conclusion nette. De plus, sur un terrain aussi peu solide que celui des ferments, on ne peut conclure qu'avec la plus grande prudence. L'incertitude du dosage du ferment, la réversibilité de son action, la modification du milieu chimique pendant l'expérience s'éloignant des conditions optimales, l'intervention des autres composants du sérum (albumines, pigments ou sels biliaires, etc...) sont autant de facteurs dont l'appréciation échappe actuellement au chercheur.

Nous croyons pourtant, que si notre conclusion ne peut pas être entièrement affirmative pour l'influence de la lipase sérique sur la perméabilité des membranes, elle doit moins encore écarter la possibilité de cette influence.

## CHAPITRE VI

### CONCLUSIONS GÉNÉRALES

I. — L'étude des lipases sériques établit de plus en plus comme une notion indiscutable la participation du foie dans la formation de ce ferment. Cette opinion se base sur les arguments suivants :

a) Le foie est l'organe le plus riche en lipase.

b) Les conditions d'action de la lipase hépatique sont identiques à celles de la lipase sérique et différentes de celles de la lipase pancréatique.

c) Le foie est capable de transformer la lipase pancréatique en une lipase identique, dans ses caractéristiques biologiques, à la lipase sérique.

d) Le foie perfusé avec du sang défibriné, augmente le taux de la lipase sanguine.

II. — Au cours de nos études cliniques, nous avons établi, que les variations de la lipase sérique sont en rapport avec l'insuffisance hépatique. Le taux de la lipase sérique a été abaissé dans les cas où l'insuffisance hépatique était prouvée par l'évolution clinique et par les moyens d'investigation. Au contraire, nous avons enregistré un chiffre normal, quand l'insuffisance du foie n'était pas décelable.

III. — Nos expériences ne permettent pas de faire jouer un rôle à cette lipase dans le métabolisme des graisses, ni

dans le maintien du  $P_H$  sanguin, ni dans la transformation des substances lipo-protéiques du sérum.

Nous avons recherché si la lipase sérique joue un rôle dans la perméabilité des membranes vivantes. Nos expériences ne permettent ni d'affirmer, ni d'infirmar cette hypothèse.

LE DOYEN,  
ROUSSY.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,  
FIESSINGER.

*Vu et permis de l'Académie :*

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE,  
CHARLÉTY.

## DU MEME AUTEUR

1° L'évolution de la bilirubinémie et de la cholalurie après l'écrasement de la rate. *C. R. d. Soc. de Biol.* Séance du 9 avril 1932, t. CIX, p. 1078 (en collaboration avec M. le Professeur N. FIESSINGER).

2° Evolution de la cholémie avec ou sans foie chez le chien. *C. R. d. S. de la Soc. de Biol.* Séance du 11 juin 1932, t. CX, p. 455 (en collaboration avec M. le Professeur N. FIESSINGER).

3° A propos des retentissements hépatiques des autolyses spléniques. La réticulose hépatique d'origine spénique. *Annales d'Anat. Pathol. et d'Anat. norm. Méd.-Chir.*, 1933, t. X, n° 2, p. 142 (en collaboration avec M. le Professeur N. FIESSINGER).

4° La Méthode d'Ernst-Förster pour le dosage de la bilirubine du sang. *Rev. Méd.-Chir. des Mal. du foie, du pancréas et de la rate.* 1934.

5° Formation de la bilirubine au cours de la perfusion de la rate. *C. R. d. S. de la Soc. de Biol.* Séance du 21 octobre 1933, t. CXIV, p. 481 (en collaboration avec M. le Professeur N. FIESSINGER, M. le Professeur Agrégé H. BÉNARD et L. DERMER).

6° Comparaison de la sécrétion gastrique provoquée par la révulsion sinapisée et par l'ionisation à l'histamine. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris.* Séance du 3 novembre 1933, n° 27, p. 1228 (en collaboration avec M. le Professeur N. FIESSINGER).

7° La réactogénothérapie de l'urticaire récidivant. *Journ. des Praticiens*, 1934, n° 32, p. 517.

8° De l'influence de la pancréatectomie chez le chien sur la con-  
tenance du sang en lipase. *C. R. d. S. de la Soc. de Biol.* Séance du

11 février 1933, t. CXII, p. 549 (en collaboration avec M. le Professeur N. FIESSINGER et M. M. ALBEAUX-FERNET).

9° Contribution à l'étude des lipases du sérum. *Annales de Médecine*, 1933, t. XXXIV, n° 2, p. 101 (en collaboration avec M. le Professeur N. FIESSINGER et M. M. ALBEAUX-FERNET).

10° Les lipases sanguines au cours des cirrhoses du foie. *Rev. Méd.-Chir. d. Mal. du foie, du pancréas et de la rate*, 1934, p. 317 (en collaboration avec M. le Professeur N. FIESSINGER).

11° La diazoréaction de la bilirubine sanguine. *Journal Médical Français*, 1934 (en collaboration avec M. le Professeur Noël FIESSINGER, MM. N. LEFÈVRE et A. GARRON).

12° L'histamine. Pharmacodynamie. Modes d'action sur l'organisme. Méthodes d'utilisation. Indications thérapeutiques. Editeurs : Vigot frères, Paris (pour paraître en novembre 1934 (en collaboration avec M. L. DELHERM, électroradiologiste des Hôpitaux et Mme le Dr GAJDOS-TÖRÖK).

## BIBLIOGRAPHIE

- (1) HANRIOT. — Un nouveau ferment du sang. *Compte rendu d. Séances d. Soc. de Biol.*, 1896.
- (2) M. HANRIOT et L. CAMUS. — Sur le dosage de la lipase. *Compte rendu d. Séances d. Soc. de Biol.*, 1897, p. 124, 30 janvier.
- (3) M. ARTHUS. — Sur la monobutyrynase du sang. *Journ. de physiol. et de path. gén.*, 1902, p. 56-58.
- (4) M. HANRIOT. — Sur la non-identité des lipases d'origine différente. *C. R. d. Séances de Soc. Biol.* Séance 30 I, 1897, p. 124.
- (5) M. HANRIOT. — Réversibilité des actions diastasiques. *C. R. des Séances d. Soc. Biol.*, 1901.
- (6) M<sup>me</sup> Z. GRUZEWSKA et M. G. ROUSSET. — De dosage des acides gras dans le liquide de saponification. *Annales de Physiol. et de Physiochim. biol.*, t. VIII, N° 5, 1932, p. 807-838.
- (7) H.-D. DAKIN. — The fractional hydrolysis of optically inactive esters by lipase. *Journ. of Physiol.*, t. 30, p. 199, 1905.  
— The hydrolysis of optically inactive esters by lipase. The action of lipase upon esters of mandelic acid. *Journ. of Physiol.*, t. 30, p. 253, 1903.
- (8) Ch. ACHARD et A. CLERC. — Nouvelles recherches cliniques sur pouvoir lipasique du sérum. *Arch. de Médecine expér. et d'Anal. pathol.*, 1902, N° 6, p. 809-820.
- (9) A. CLERC. — Contribution à l'étude de quelques ferments solubles du sérum sanguin. *Thèse de doctorat*, Paris, 1902.
- (10) J. BAUER. — Uber das Fettsplattende Ferment des Blutsérums. *Wien. Klin. Wschr.*, 1912, N° 37.
- (11) N. FIESSINGER. — *Les ferments des leucocytes*. Masson, Paris, 1923.
- (12) FALKENHEIM et GYÖRGY. — *Beitr. z. klin. d. Tuberculose*, 1923, p. 563.

- (13) KOLLERT et FRISCH. — Die Sogenannte Blutlipase bei der Tuberculose. *Beitr. z. Klin. d. Tuberc.*, vol. 43, p. 305.
- (14) DELHOUGE. — Cité par KOLLERT et FRISCH (13).
- (15) FALKENHEIM et GOTTLIEB. — Zum Problème der Tuberkulosebehandlung auf percutanem Wege. *Münch. Med. Wschr.*, 1922, p. 1427.
- (16) E. WILKES. — Lipolytic activity of the bloodsérum. *Amer. Journ. of Diseases of Children*, 1925, p. 773.
- (17) M. KERESZTES. — Parallèle Untersuchungen bezüglich des lipasegehaltes von Serum u. Auswurf. Ref. : *Zbl. f. gesamte Tuberculose forschung*, t. 31, p. 429, 1929.
- (18) A. BOSIN. — Die lipolytische Eigenschaft des Blutes tuberculooser Kranker als einer der Immunitätsfaktoren. Ref. : *Zbl. f. ges. Tub. Forschung*, t. 31, p. 571, 1929.
- (19) O. SOROKINA. — Der Lipasegehalt im Blute bei Lungentuberculose. Ref. : *Zbl. f. ges. Tub. Forschung*, t. 33, p. 312, 1930.
- (20) PONGOR et VIRAG. — Gümö kórosok vérsavójának lipase titrálása. *Orvosi Hetilap* (Hongrois), 1930, N° 22.
- (21) E. HEKKER et J. VIERHAUS. — Der Lipasetiter im Sérum tuberculooser Kinder. *Beitr. z. Klin. d. Tuberc.*, t. 61, p. 303, 1925.
- (22) N. FIESSINGER. — Rôle de la lipase dans la défense antibacillaire. *Revue de la Tuberculose*, 1910, N° 3, p. 177-199.
- Immunisation antituberculeuse de la mite d'abeille. *C. R. des S. de la Soc. Biol.*, t. 83, N° 6, S. du 14 II, 1920, p. 147.
- (23) R. WILLSTATTER et E. WALDSCHMIDT-LEITZ. — Bestimmung der Pancreatischen Fettspaltung. *Hoppe-Seyler's Zsch. f. Physiol. Chem.*, t. 125, p. 92-131, 1923.
- Über Pancreaslipase. *Hoppe-Seyler's Zschr. f. Physiol. Chem.*, t. 125, p. 132-198, 1923.
- (24) P. RONA. — Praktikum der Physiologischen Chemie. I. Teil. *Fermentmethoden*. I. Springer, Berlin, 1931.
- (25) WILLSTATTER et MEMMEN. — Zur stalagmometrische Bestimmung der lipatischen Tributyrinhydrolyse. *Hoppe-Seyler's Zsch. f. physiol. Chem.*, t. 129, p. 1, 1923.

- (26) M. CHIRAY, H. BERDET et E. TASCHNER. — La lipase pancréatique du sérum sanguin. *Arch. d. maladies de l'app. dig. et de la nutrition*, 1931, p. 1137-1153.
- (27) M<sup>me</sup> GRUZEWSKA et G. ROUSSET. — L'activité de la lipase sérique de cheval en fonction du temps. *Annles de Physiol. et de physiochim. biol.*, t. IX, N° 2, 1933, p. 369.
- (28) E. CHABROL et P. MAXIMIN. — Recherche sur la cholémie saline. *Paris Médical*, 19 mai 1928.
- (29) M<sup>me</sup> GRUZEWSKA et G. ROUSSET. — La lipase X du sérum de cheval. Son activité au cours de multiples saignées. *C. R. de S. de l'Acad. des Sciences*, t. 193, p. 786-787.
- (30) A.-I. VIRTANEN et P. SVOMALARINEN. — Untersuchungen über die Lipasen im Tierorganismus *Zsch. f. Physiol Chem.*, t. 219, p. 1-21, 1933.
- (31) P. RONA et E. BACH. — Über die Wirkung des Atoxyls auf Serumlipase. *Biochem. Zschr.*, t. 111, p. 166-188, 1920.
- (32) P. RONA et D. REINECKE. — Über die Wirkung des Chinins auf Serumlipase. *Biochem. Zschr.*, t. 118, p. 213-231.
- (33) P. RONA und R. PAVLOVIC. — Über die Wirkung des Chinins und Atoxyls auf Leberlipase. *Biochem. Zschr.*, t. 130, p. 225-238, 1922.
- (34) P. RONA et R. PAVLOVIC. — Über die Wirkung des Chinins und des Atoxyls auf Pancreaslipase. *Biochem. Zschr.*, t. 134, p. 108-117, 1923.
- (35) SIMON. — Chininresistente Lipasen im Sérum und ihre klinische Verwertbarkeit. *Deutsche Med. Wochenschr.*, 1923, p. 506.
- (36) PETOW et SCHREIBER. — Über das Auftreten blutfremder Lipasen im Sérum. *Klin. Wochenschr.*, 1922, p. 2366.
- (37) W.-B. MEYER. — Der Nachweis chininresistenter Lipasen im Sérum und seine Bedeutung für die klinische Beurteilung von Lebererkrankungen. *Mitteilungen der Grenzgeb. f. med. u. Chir.*, t. 38, p. 223, 1924.
- (38) KUNOS et GERÖ. — Über die klinische Bedeutung der atoxylresistenter Lipasen des Blutserums. *Klin. Wochenschr.*, 1931, p. 1321.
- (39) BERNHARD. — Ist die Lipasebestimmung in der Diagnostik der acuten Pancreaserkrankungen dem Diastasenachweis überlegen ? *Klin. Wochenschr.*, 1933, p. 221.

- (40) N. FIESSINGER, M. ALBEAUX-FERNET et A. GAJDOS. — De l'influence de la pancréatectomie sur la contenance du sang en lipase chez le chien. *C. R. d. Séances de la Soc. Biol.* Séance du 11-II-1933.
- Contribution à l'étude des lipases du sérum. *Annales de Médecine*, t. XXXIV, N° 2, 1933.
- N. FIESSINGER et A. GAJDOS. — Les lipases sanguines au cours des cirrhoses du foie. *Arch. des maladies du foie, de la rate et du pancréas*, 1934, p. 317-330.
- (41) R. WILLSTATTER et F. MEMMEN. — Vergleich von Leberesterase mit Pancreaslipase. Über die stereometrische Spezificität der Lipasen. *Hoppe-Seyler's Zschr. f. Physiol. Chem. B.* 138, p. 216, 1924.
- (42) P. RONA. — Zur stereometrischen Spezificität der Lipasen und Beiträge zur Giftwirkung an den Fettsplaltenden Fermenten. *Biochem. Zschr.*, t. 181, p. 49, 1927.
- (43) G.-M. SCHWAB, E. BAMANN et P. LAEVERENZ. — Über die konfigurationsspezifität der Leberesterase (des Menschen) gemäss kinetischer Behandlung der Einzelvorgänge. *Zschr. f. Physiol. Chem.*, t. 215, p. 14-2, 1933.
- (44) E. BAMANN, SYED MAHDIHASSAN, P. LAEVERENZ. — Vergleich der optischen Auswählens der Leberesterase in verschiedenen Entwicklungsstadien des Organs. *Zschr. f. Physiol. Chem.*, t. 215, p. 121-141, 1933.
- (45) J.-C. KERNOT et H.-W. HILLS. — Die spezif. Wirkung von Lipasen. *Zschr. f. physiol. Chem.*, t. 215, p. 8, 1933.
- Lipasen aus verschiedenen Organen des Karpfens. *Zschf. f. Physiol. Chem.*, t. 208, p. 33-42, 1932.
- (46) RONA, R. AMMON et M. WERNER. — Assymetrische Esterbildung und Spaltung durch Schweinepancreas und Leberesterase. *Biochem. Zschr.*, t. 221, p. 381, 1930.
- (47) P. RONA et A. AMMON. — Assymetrische Esterifizierung durch Schweinepancreasesterase. *Biochem. Zschr.*, t. 217, p. 34, 1930.
- P. RONA et R. ITELSOHN-SCHECHTER. — Weitere Beiträge zur Stereometrischen Spezificität der Lipasen. *Biochem. Zschr.*, t. 197, p. 482, 1928.

- P. RONA et R. ITELSOHN-SCHECHTER. — Über die Spaltung des Milchsäure éthylesters durch Leberlipase. *Biochem. Zschr.*, t. 203, p. 293, 1928.
- (48) N. FIESSINGER, F. THIÉBAULT et DIERYCK. — L'épreuve de la galactosurie dans les ictères. *Annales de Médecine*, t. XXXI, N° 2, 1932.
- (49) M<sup>me</sup> GRUZEWSKA et G. ROUSSET. — La disparition des acides gras en présence des protéines sériques. *Ann. de Physiol. et de Physiochimie biol.*, t. VIII, p. 807-838, N° 5, 1932.
- (50) K. GYOTOKU et S. TERASHIMA. — Die Lipase und Eiweisskörper. *Biochem. Zschr.*, 1930, p. 292, t. 217.
- (51) KASTLE et LOEWENHART. — Concerning lipase ; the fat splitting enzyme and the reversibility of its action. *Amer. chem. Journ.*, t. XXIV, déc. 1900.
- (52) H. KRAUT et H. BÜRGER. — Über die Spaltbarkeit von Tuberkelfett durch Lipasen. *Zschr. f. physiol. Chem.*, t. CCIX, p. 49, 1932.



## TABLE DES MATIÈRES

|                                                                                                                                                                                            |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| CHAPITRE PREMIER. — Historique .....                                                                                                                                                       | 7  |
| CHAPITRE II. — Techniques du dosage de la lipase sérique..                                                                                                                                 | 13 |
| CHAPITRE III. — L'origine de la lipase sérique. La diversité de<br>richesse des organes en lipase. Les lipases quinino et atoxy-<br>lorésistantes. La spécificité optique des lipases..... | 23 |
| CHAPITRE IV. — Variation de la lipase sérique dans les mala-<br>dies du foie.....                                                                                                          | 45 |
| CHAPITRE V. — Essais pour expliquer le rôle physiologique<br>de la lipase sérique.....                                                                                                     | 69 |
| CHAPITRE VI. — Conclusions générales.....                                                                                                                                                  | 81 |
| DU MÊME AUTEUR.....                                                                                                                                                                        | 83 |
| BIBLIOGRAPHIE .....                                                                                                                                                                        | 85 |



---

IMPRIMERIE SPÉCIALE  
DE  
MM. VIGOT Frères

---





